

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LIVIA MAJEDA ADAM

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS PARA XANTELASMA
PALPEBRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

CURITIBA

2021

LIVIA MAJEDA ADAM

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS PARA XANTELASMA
PALPEBRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Farmácia, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Profa. Dra. Daniela Florencio Maluf

CURITIBA

2021

Adam, Livia Májeda

Eficácia e segurança dos tratamentos para xantelasma palpebral [recurso eletrônico]: uma revisão sistemática e meta-análise / Livia Májeda Adam – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Profa. Dra. Daniela Florencio Maluf

1. Xantoma. 2. Tratamentos. 3. Estética. 4. Revisão sistemática. 5. Metanálise. I. Pontarolo, Roberto. II. Maluf, Daniela Florencio. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.5



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **LIVIA MÁJEDA ADAM** intitulada: **EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS PARA XANTELASMA PALPEBRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica

06/09/2021 15:20:52.0

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

05/10/2021 15:53:41.0

RAQUEL DE OLIVEIRA VILHENA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

09/09/2021 08:25:44.0

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 109290

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 109290

À minha família, pelo apoio, amor e dedicação. Especialmente à minha irmã Normanda, portadora da lesão de xantelasma, sendo grande inspiração para o desenvolvimento deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço imensamente ao meu pai Vitor pelo apoio financeiro para que pudesse me dedicar ao mestrado, e também pelo incentivo de sempre à dedicação aos estudos. Em especial, à minha querida e amada mãe Rose Mary, por nunca ter medido esforços para nos proporcionar o melhor, se dedicando exclusivamente ao cuidado de sua família. Admiro seu espírito batalhor, amor e carinho incondicional. Vocês foram os principais responsáveis por esta conquista, por sempre me darem uma educação de qualidade e me ensinarem tanto sobre dedicação e comprometimento;

Às minhas irmãs mais velhas Laila e Normanda por estarem sempre presente na minha vida, sendo minhas melhores amigas. Em especial à minha irmã Laila, por sempre acreditar e sentir orgulho de mim, me dando força e apoio para continuar firme;

Aos meus sobrinhos João Pedro e Luiz Antônio pelos momentos especiais, companheirismo e amor incondicional;

Meu eterno muito obrigada à todos os meus colegas do CEB e LABSEC. Ao Eric e Josiane por serem meus parceiros neste trabalho como revisores. E sem dúvidas, especialmente, aos meus queridos amigos Eric, Gustavo e Giovana, que foram tão importantes para conclusão desse ciclo. Agradeço por todos os momentos de amizade, risadas e desabafos;

Às minhas melhores amigas Jaqueline e Janayna, que estão presentes em todos os momentos da minha vida desde a infância. Agradeço pelo companheirismo, cumplicidade e amizade de sempre;

Agradeço também à Fernanda Stumpf Tonin, que esteve sempre disposta a me auxiliar, mesmo em um momento tão difícil de pandemia. Sem ela a execução deste trabalho não teria sido possível;

Agradeço à Universidade Federal do Paraná (UFPR) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela oportunidade da pesquisa. E agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro;

E por fim, aos meus orientadores Roberto Pontarolo e Daniela Florencio Maluf, pela oportunidade, confiança e amizade.

"Por vezes, sentimos que aquilo que fazemos não é, senão, uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota".
(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

O *xanthelasma palpebrarum* (XP) é o tipo mais conhecido de xantoma cutâneo. Ele é caracterizado por uma lesão amarelo-alaranjada, em forma de placas, nódulos ou pápulas ao redor dos olhos, sendo formadas por macrófagos ricos em vacúolos lipídicos e cristais de colesterol. Há diversos tipos de tratamentos disponíveis para sua remoção, no entanto, muitos estão associados a efeitos adversos ou recorrência da lesão. Até o momento, não há evidências comparativas robustas e atualizadas sobre os riscos e benefícios em curto e longo prazos destes tratamentos. Assim, o objetivo deste trabalho foi sintetizar e avaliar criticamente as evidências do perfil de eficácia e segurança dos tratamentos disponíveis para remoção do XP. Para isto, foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise de estudos intervencionais do tipo ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados (ECNR), seguindo as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement*) e da Colaboração Cochrane (registro PROSPERO: CRD42020213682). As buscas foram realizadas nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* (04/2021). Foram considerados elegíveis os estudos avaliando qualquer tratamento estético para remoção do XP, sendo a lesão unilateral ou bilateral em pacientes adultos (>18 anos). Os desfechos de eficácia avaliados foram a completa remoção (CR), o *clearance* e recorrência. Já para segurança, foram analisados os desfechos relacionados aos principais eventos adversos, nomeadamente: infecção, eritema, hipopigmentação, hiperpigmentação e cicatriz. A satisfação do paciente também foi avaliada. Foram conduzidas meta-análises de braço único com resultados reportados como taxa do evento com intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade entre estudos foi avaliada pela métrica do I^2 , sendo considerada significativa quando $p < 0,05$ e alta em $I^2 > 75\%$. Análises de subgrupo considerando tipos de intervenção foram realizadas sempre que possível (*Software Comprehensive Meta Analysis v.2*). A avaliação do risco de viés dos ECR e ECNR foi realizada com emprego das ferramentas da Colaboração Cochrane. Trinta e dois estudos foram incluídos ($n=793$ pacientes) totalizando 1045 lesões de xantelasma. O viés global dos ECR foi considerado moderado e dos ECNR considerado sério para todos os estudos. A idade dos pacientes variou entre 18 e 81 anos (sexo feminino: 77,47%). Os tratamentos que se mostraram com os melhores resultados para CR da lesão de XP foram o laser de CO_2 ultrapulsado (taxa de evento 97,4%; IC 88,3%-99,5%; $I^2= 86,7\%$) e o laser de Erbium:YAG (taxa de evento 95,8%; IC 75,6%-99,4%; $I^2= 86,7\%$). Alguns tratamentos foram associados à recorrência das lesões ($n=22$ estudos), porém com uma baixa taxa global, de 11,3% (IC 95% 7,4-16,7%; $I^2: 67,5\%$). A maioria das modalidades terapêuticas apresentou hiperpigmentação, hipopigmentação e cicatrizes. Sendo assim, torna-se imprescindível que o clínico leve em conta as limitações, vantagens e desvantagens de cada tratamento de uma forma individualizada para as necessidades de cada paciente. A alta heterogeneidade entre estudos ($I^2 > 75\%$) e falta de desfechos padronizados impossibilitou outras conclusões sobre o perfil dos tratamentos. Estudos clínicos bem desenhados e o estabelecimento de um conjunto de desfechos principais em XP são necessários para uma decisão mais assertiva do clínico junto ao paciente.

Palavras-chave: xantoma periorbital; *Xanthelasma palpebrarum*; tratamentos estéticos; revisão sistemática; metanálise.

ABSTRACT

Xanthelasma palpebrarum (XP) is the most known type of cutaneous xanthom. It is defined by yellow-orange lesions, shaped-like plaques, nodules or papules around the eyes, being formed by macrophages rich in lipid vacuoles and cholesterol crystals. There are several types of treatments available for its removal, however, many of them are associated with adverse events and recurrence of the lesion. To date, there is no robust and up-to-date comparative evidence of the risks and benefits of short and long-term treatments. Thus, the objective of this work was to synthesize and critically evaluate the evidence of efficacy and safety of the treatments for XP removal. A systematic review with meta-analyses of interventional studies designed as randomized controlled trials (RCTs) or non-randomized clinical trials (NRCTs) was performed following the recommendations of PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement) and of the Cochrane Collaboration (PROSPERO registration: CRD42020213682). Searches were performed in PubMed, Scopus and Web of Science (04/2021). Studies evaluating any aesthetic treatment for XP removal (unilateral or bilateral lesions) in adult patients (>18 years) were included. The efficacy outcomes were: XP complete removal (CR), clearance, and recurrence. As for safety, the outcomes related to the main adverse events were analyzed: infection, erythema, hypopigmentation, hyperpigmentation and scar. Patient satisfaction outcomes were also evaluated. Single-arm meta-analyses were conducted with results reported as event rate with 95% confidence interval (CI). Heterogeneity between studies was assessed by the I^2 index, being considered significant when $p < 0.05$ and high at $I^2 > 75\%$. Subgroup analyzes considering types of intervention were performed whenever possible (Comprehensive Meta Analysis v.2 Software). The risk of bias assessment of RCTs and NRCTs was carried out using the Cochrane Collaboration tools. Thirty-two studies were included ($n=793$ patients) totaling 1045 xanthelasma lesions. The overall bias of the RCTs was considered moderate and of the NRCTs considered serious for all studies. The age of the patients ranged between 18 and 81 years old (female gender: 77.47%). Treatments with most promising results for CR of the XP lesion were the ultrapulsed CO₂ laser (event rate 97.4%; CI 88.3%-99.5%; $I^2= 86,7\%$) and the Erbium:YAG laser (rate of event 95.8%; CI 75.6%-99.4%; $I^2= 86,7\%$). Some treatments were associated with recurrence of lesions ($n=22$ studies), but with a small rate, of 11.3% (95% CI 7.4-16.7%; $I^2: 67.5\%$). Most therapeutic modalities had adverse effects of hyperpigmentation, hypopigmentation and scar. These results highlight that it is paramount that clinicians consider the limitations, advantages and disadvantages of each treatment tailored for each patient. The high heterogeneity between studies ($I^2 > 75\%$) and the lack of standardized outcomes prevented further conclusions about the profile of some treatments. Well-designed clinical trials and the development of a core outcome set for XP are necessary for a more assertive decision by the clinician with the patient.

Keywords: periorbital xanthoma; *Xanthelasma palpebrarum*; aesthetic treatments; systematic review; meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO ANATÔMICA DOS XANTOMAS	23
FIGURA 2 - MACRÓFAGOS COM DEPÓSITOS DE LIPÍDIO VISTOS NA DERME	25
FIGURA 3 - MECANISMO DE FORMAÇÃO DAS “FOAM CELLS” NO XANTOMA..	27
FIGURA 4 - ILUSTRAÇÃO REPRESENTANDO LESÃO TÍPICA DE XANTOMA PERIORBITAL (XANTHELASMA PALPEBRARUM).....	28
FIGURA 5 - FLUXOGRAMA PARA MANEJO DE PACIENTES COM XANTELASMA	35
FIGURA 6 - CONSTITUIÇÃO BÁSICA DO SISTEMA DE LASER	40
FIGURA 7 - CROMÓFAROS DA PELE.....	41
FIGURA 8 - TRÍADE DA MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	45
FIGURA 9 - HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA	47
FIGURA 10 - EXEMPLO DE GRÁFICO DE FLORESTA	51
FIGURA 11 - PROCESSO COMUM CONDUZIDO PARA EXECUÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA	53
FIGURA 12 - ACRÔNIMO PICOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS	54
FIGURA 13 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS (FLOWCHART PRISMA)	57
FIGURA 14 - AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE DOS ECR	68
FIGURA 15 - AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ECR INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	69
FIGURA 16 - AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE DOS ECNR.....	70
FIGURA 17 - AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ECNR INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	71
FIGURA 18 - FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DO DESFECHO DE SATISFAÇÃO DOS PACIENTES	72
FIGURA 19 - FOREST PLOT DAS META-ANÁLISES DE EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS PARA XP.....	73

FIGURA 20 - FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DO DESFECHO DE RECORRÊNCIA DOS TRATAMENTOS PARA XP	74
FIGURA 21 - FOREST PLOT DAS META-ANÁLISES DOS DESFECHOS DE INFECÇÃO E ERITEMA DOS TRATAMENTOS PARA XP	75
FIGURA 22 - FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DOS DESFECHO DE HIPERPIGMENTAÇÃO DOS TRATAMENTOS PARA XP	76
FIGURA 23 - FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DO DESFECHO DE HIPOPIGMENTAÇÃO DOS TRATAMENTOS PARA XP	77
FIGURA 24 - FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DO DESFECHO DE CICATRIZ DOS TRATAMENTOS PARA XP	78

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO NÚMERO DE ESTUDOS INCLUÍDOS POR PAÍS.....	58
GRÁFICO 2 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO NÚMERO DE ESTUDOS POR GRUPO DE TRATAMENTO	60

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - DOENÇAS QUE APRESENTAM CÉLULAS DE XANTOMA NA PELE	24
QUADRO 2 - DOSIMETRIA DO LASER	43

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - TÉCNICAS UTILIZADAS PARA REMOÇÃO DO XP	38
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	59
TABELA 3 - DADOS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	62
TABELA 4 - DADOS DE EXAMES LABORATORIAIS, TRATAMENTOS E USO DE ANESTESIA COLETADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	65
TABELA 5 - TAXAS DE EVENTOS DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS PARA XP.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AAPOX - Asma com início na idade adulta e xantogranuloma periocular

Apo - Apolipoproteína

ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CT – Colesterol total

CW – *Continuous wave*

DF - Disbetalipoproteinemia familiar

DIC - Doença isquêmica do coração

DLQI - *Dermatology Life Quality Index*

ECNR – Ensaios clínicos não randomizados

ECR – Ensaios clínicos randomizados

HDL - Lipoproteínas de alta densidade

HF - Hipercolesterolemia familiar

HMG-CoA redutase - 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase

HPI - Hiperpigmentação pós inflamatória

HPV - Papiloma vírus humano

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IC – Intervalo de confiança

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

LDLm- Lipoproteínas de baixa intensidade modificadas

LDLn - Lipoproteínas de baixa intensidade nativas

LDLox - Lipoproteínas de baixa intensidade oxidadas

MBE – Medicina Baseada em Evidências

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR - *Oddis Ratio*

OSF - *Open Science Framework*

PCSK9 - Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

PDL – *Pulsed Dye Laser*

POEMS – Mieloma Osteoesclerótico

Q-Switched – *Quality-Switched*

REM - Radiação Eletromagnética

RS - Revisão Sistemática

SMD - *Standard mean difference*

SUS – Sistema Único de Saúde

TG - Triglicerídeo

VLDL – Lipoproteína de densidade muito baixa

XP - *Xanthelasma palpebrarum*

YAG - Ítrio Alumínio Granada

LISTA DE SÍMBOLOS

® - marca registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3 REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1 XANTOMAS CUTÂNEOS: CARACTERÍSTICAS E DEFINIÇÕES.....	22
3.2 ETIOLOGIA	24
3.3 XANTOMA PERIORBITAL: <i>XANTHELASMA PALPEBRARUM</i>	27
3.3.1 Xanthelasma e perfil lipídico.....	30
3.4 PROBLEMAS DE PELE E O IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA.....	32
3.5 TRATAMENTOS PARA O XANTELASMA PALPEBRAL	33
3.4.1 Lasers: usos e aplicabilidades em dermatologia	39
3.6 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	44
3.6.1 Revisão Sistemática e Meta-análise.....	46
4 MÉTODOS	53
4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INTERVENCIONAIS.....	54
4.1.1 Formulação da pergunta de pesquisa e estratégia de busca	54
4.1.2 Seleção e triagem dos estudos	54
4.1.3 Extração de dados e avaliação da qualidade	55
4.1.4 Síntese dos resultados	56
5 RESULTADOS.....	57
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	57
5.1.1 Características dos estudos incluídos	58
5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	68
5.2.2 Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos não randomizados.....	70
5.3 META-ANÁLISES	71
5.3.1 Meta-análises do desfecho humanístico e de eficácia	72
6 DISCUSSÃO	81
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
7.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	88
REFERÊNCIAS	90
APÊNDICES	96

ANEXO.....115

1 INTRODUÇÃO

O xantoma cutâneo é caracterizado pelo depósito de lipídio intracelular, sendo o *xanthelasma palpebrarum* (XP) a forma mais comum desse tipo de xantoma^{1, 2}. O XP é definido como pápulas, nódulos ou placas de coloração amarelada presentes ao redor dos olhos, sendo mais frequente na região do canto interno da pálpebra, predominantemente na pálpebra superior³. É histologicamente definido pela composição das chamadas ‘células espumosas’, sendo elas ricas em vacúolos lipídicos e em cristais de colesterol⁴. Ocasionalmente, também é caracterizado pela presença de células gigantes de Touton na camada média e superior da derme⁵. Essas lesões podem ser circunscritas ou difusas¹, ocorrendo com maior incidência em mulheres (1,1%) que em homens (0,3%)⁶.

Diferentes condições de saúde como a hiperlipidemia primária (presença de aumento dos níveis de colesterol) ou secundária, causada por patologias como o diabetes mellitus e o hipotireoidismo, podem estar associadas ao aparecimento do xantelasma. Outras patologias e fatores de risco como as doenças cutâneas inflamatórias, eritrodermia/dermatite esfoliativa e a dermatite alérgica de contato também têm sido relacionadas ao XP³. No entanto, a formação destas lesões é considerada muito comum em pacientes normolipidêmicos, que representam 25 a 75% dos casos⁶.

Apesar de o XP ser uma lesão benigna e assintomática, causa um grande incômodo estético aos pacientes. Os danos causados por essa afecção dermatológica afetam o aspecto psicossocial, auto-estima e a qualidade de vida do indivíduo⁷. Estes danos compreendem o aparecimento de uma imagem corporal negativa, redução da auto-estima, isolamento, dificuldade de comunicação e convívio, chegando até a acarretar fobia social⁸. Há reportes de sofrimento psicológico devido à desfiguração cosmética causada pela lesão⁹. Isso ocorre, também, em consequência da sua localização em uma região proeminente do rosto, sendo esse o principal motivo pela procura para sua remoção nos consultórios médicos⁵.

Atualmente, há diversos tipos de tratamentos utilizados para remoção do xantelasma, no entanto, nem todos produzem resultados completamente satisfatórios³. Há cerca de 30 anos o único tratamento utilizado era a cirurgia com instrumentos de aço à frio. Tendo em vista que este método acabava aumentando os riscos de recorrência e o aparecimento de complicações, métodos alternativos

começaram a ser considerados com o objetivo de uma maior preservação da pele⁵. Sendo assim, diversos tratamentos utilizando laser, métodos destrutivos de cauterização química, como a criocirurgia, o ácido tricloroacético e a radiofrequência têm sido utilizados como uma alternativa à modalidade cirúrgica².

Entretanto, ainda não há um 'padrão ouro' para o tratamento do XP com resultados em curto e longo prazos. Além disso, muitas das intervenções estão associadas à recorrência das lesões e aparecimento de efeitos adversos indesejados, como cicatrizes e alteração da pigmentação da pele⁹. Adicionalmente, até o momento, não há na literatura científica evidências comparativas atualizadas sobre os riscos e benefícios destes tratamentos estéticos, o que pode impedir tomadas de decisão clínicas mais assertivas junto ao paciente.

Neste contexto, estudos do tipo revisão sistemática com meta-análises podem contribuir ativamente para reunião e síntese criteriosa da melhor e mais atualizada evidência disponível que permita conclusões robustas sobre os efeitos das tecnologias em saúde em determinado cenário. Esse tipo de estudo secundário faz uso de metodologia científica sistemática e reproduzível, coletando toda a informação empírica que se encaixe em critérios de elegibilidade pré-definidos, com objetivo de responder a uma questão específica de pesquisa. Uma revisão sistemática bem executada tem o potencial de fornecer resultados mais confiáveis, reduzindo, assim, os vieses dos estudos primários¹⁰.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil de eficácia e segurança dos tratamentos estéticos disponíveis para remoção do XP.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reunir evidências de eficácia e segurança dos tratamentos estéticos disponíveis para remoção do XP;
- Avaliar o risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática;
- Analisar qualitativamente e quantitativamente as evidências encontradas para delineamento dos perfis de eficácia e segurança dos tratamentos avaliados;
- Apresentar os possíveis riscos e benefícios dos tratamentos avaliados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 XANTOMAS CUTÂNEOS: CARACTERÍSTICAS E DEFINIÇÕES

Os xantomas cutâneos são caracterizados pelo depósito de lipídio intracelular na derme ou nos tendões¹¹, sendo formados em decorrência de distúrbios primários ou secundários no metabolismo lipídico¹. Possuem morfologia variável¹² e podem ser subdivididos com base na suas características clínicas, distribuição anatômica (FIGURA 1), morfologia e desenvolvimento¹³ em: xantomas eruptivos, tuberosos/tuberoeruptivos, tendinosos, verruciformes e planos/xantelasmas¹.

Os xantomas eruptivos são erupções de pápulas cutâneas amareladas circundadas pela presença de um halo eritematoso^{11,14, 15}. Aparecem geralmente em extremidades extensoras, como no antebraço, nádegas, cotovelos e ombro¹⁶. Essas lesões podem aparecer em pacientes normolipidêmicos em locais pós-traumáticos, ou também podem indicar a presença de hipertrigliceridemia ou quilomicronemia¹⁷.

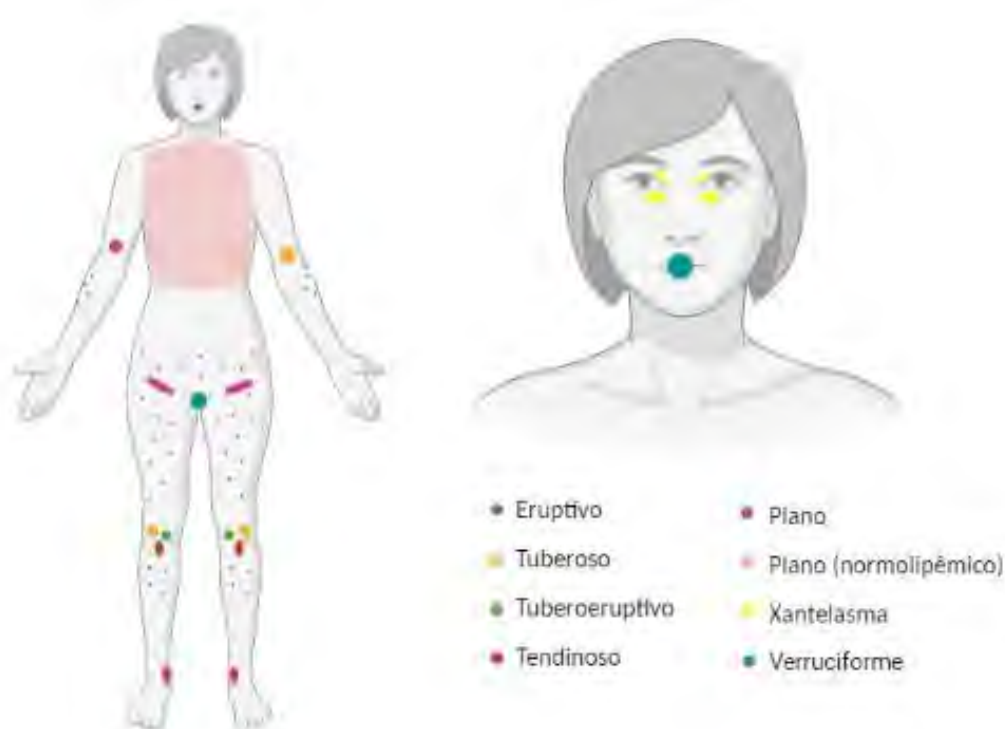
Caracterizando-se de vermelho a amarelo, as lesões de xantoma tuberosos são nódulos que aparecem normalmente em regiões extensoras do corpo, como por exemplo: joelhos, nós dos dedos, cotovelos, nádegas e palma das mãos¹¹. São consideradas lesões grandes, confluentes e podem ser isoladas ou agrupadas, estando relacionadas à alteração nos níveis séricos de colesterol^{16,17}. São lesões inicialmente menores, parecendo pápulas pequenas e lisas, podendo ser então confundidas com as lesões de xantoma eruptivo¹¹; mais tarde se aglutinam tornando-se multilobadas¹⁶.

O xantoma tendinoso se faz presente nos tendões, ligamentos e fáscia, ocorrendo com maior frequência nos tendões extensores das mãos, cotovelos, joelhos e tendões de Aquiles^{11,16,18}. Por conta da sua localização, as lesões do xantoma tendinoso podem ser confundidas com os nódulos presentes em pacientes com artrite reumatoide¹⁵. São amareladas ou da cor da pele, sendo consideradas um sintoma de hipercolesterolemia familiar, tendo sua manifestação como hiperlipidemia do tipo IIa¹⁹.

As lesões de xantoma verruciformes ocorrem principalmente na boca e região anogenital e são caracterizadas como placas assintomáticas com diâmetro médio de 1 a 2 centímetros¹. São parecidas, clinicamente, com as lesões causadas pelo papiloma vírus humano (HPV) e leucoplasia, não possuindo, entretanto, relação com uma mudança do perfil lipídico do paciente, podendo persistir no corpo durante anos¹⁷.

Os xantomas planos podem ser definidos como placas, manchas, máculas e pápulas não-inflamatórias, com a coloração variando do amarelo ao laranja e localização variada. Os locais onde há maior probabilidade de aparecimento são na região do pescoço, dobras flexurais, parte superior do tronco e região ao redor dos olhos¹. Essas lesões são levemente elevadas na pele, sendo difusas e possuindo uma borda demarcada¹⁹. O xantelasma é considerado o tipo mais comum de xantoma planar, ocorrendo em especial ao redor dos olhos e na região das pálpebras^{1,11,17}. Esses xantomas planos podem estar relacionados à presença de algumas patologias como atresia biliar ou cirrose biliar primária em pacientes com distúrbios linfoproliferativos, podendo também serem observados em pacientes normolipidêmicos¹.

FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO ANATÔMICA DOS XANTOMAS



FONTE: O autor (2021).

Há ainda relatos na literatura de casos isolados de xantomas que não se encaixam em uma classificação ordenada. O Quadro 1 apresenta diferentes patologias cutâneas que podem estar relacionadas à presença de lesões de xantoma¹³.

QUADRO 1 - DOENÇAS QUE APRESENTAM CÉLULAS DE XANTOMA NA PELE

Xantoma eruptivo	Tumor xantomatoso plexiforme	Lepra lepromatosa
Xantoma tuberoso	<i>Xanthoma disseminatum</i>	Rinoescleroma
Xantoma tendíneo	Xanogranuloma juvenil	Síndrome de “POEMS”
Xantoma planar	Xantogranuloma necrobiótico	Histiocitose nodular progressiva
Xantoma verruciforme	Xantogranuloma orbital	Doença de Tangier
Xantoma papular	Lipogranulomatose disseminada	Eritrodermia
Xantomatose facial	Histiocitose de células de Langerhans (histiocitose X)	Doença de Erdheim-Chester
Xantomatose subcutânea	Dermatofibroma (histiocitoma)	Síndrome de histiócito azul-marinho

FONTE: Adaptado de Weedon (2010)¹³.

3.2 ETIOLOGIA

A hiperlipidemia é muito comum em grande parte da população, sendo estimado que somente na América do Norte mais de 100 milhões de pessoas possuem alto nível sérico de colesterol (>200 mg/dL)¹. Os altos níveis de colesterol estão associados ao adoecimento de uma considerável parcela da população brasileira e mundial, aumentando o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidentes vasculares cerebrais (AVC) e doenças arteriais periféricas. Esse aumento nos níveis séricos de colesterol também está relacionado à morte prematura de 2,6 milhões de pessoas segundo relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2009. Já em relação aos níveis séricos altos de LDL, só no Brasil foram estimados 99.315 óbitos apenas em 2017²⁰. Porém, apesar deste número elevado de pacientes hiperlipidêmicos pelo mundo, nem todos eles irão apresentar, necessariamente,

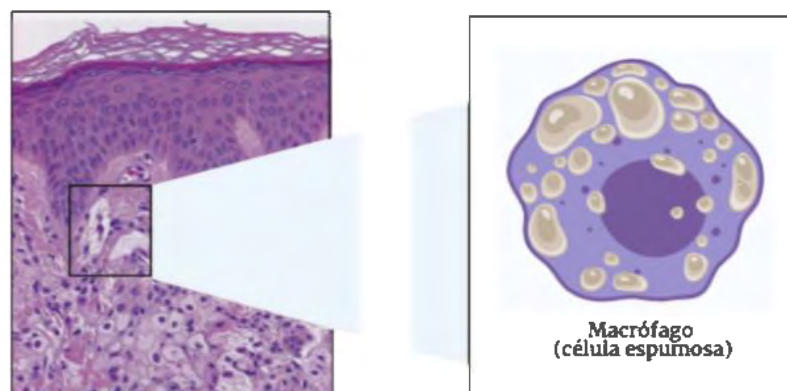
manifestações de xantomas cutâneos. Sendo assim, não é possível prever quem irá desenvolver essas lesões, visto que seu mecanismo de formação ainda não é completamente conhecido e não está exclusivamente interligado com a presença de alteração sérica de colesterol¹.

O que já se sabe é que a lesão de xantoma cutâneo é formada pelo acúmulo de células repletas de depósito de colesterol, as chamadas células espumosas (*foam cells*)¹⁴. As lesões xantomatosas são formadas por uma infiltração compacta dessas células espumosas na derme. No entanto, essas podem chegar até a região da hipoderme, acometendo também os tendões em alguns tipos de xantomas. Além disso, é possível encontrar células gigantes do tipo Touton, e, nas lesões mais recentes, infiltrados inflamatórios (como linfócitos e neutrófilos)¹⁷.

Os monócitos representam a forma imatura dos macrófagos, sendo fonte destas células em praticamente todas as respostas inflamatórias nos tecidos do corpo, produzindo citocinas e absorvendo moléculas e células tóxicas²¹. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são a principal via de distribuição das moléculas de colesterol exógeno às células. Os macrófagos possuem receptores para estas lipoproteínas, os quais são fortemente acoplados ao colesterol presente, evitando, desta forma, o seu acúmulo dentro da célula. No entanto, os macrófagos derivados de monócitos possuem receptores de “*scavenger*” ou receptores acetil-LDL, que não possuem regulação por níveis intracelulares de colesterol²².

As *foam cells* são caracterizadas por macrófagos ricos em lipídios¹³, componentes que se fazem presentes nas placas arterioscleróticas. Esse nome é baseado no seu aspecto microscópico, que conforme ilustrado na FIGURA 2, consiste em um enorme acúmulo de lipídio no citoplasma da célula²³. Já as células gigantes do tipo Touton são células multinucleadas derivadas de macrófagos que contêm partículas de lipídios¹. Elas são formadas pela presença de uma coroa central de núcleos envolta por um citoplasma com xantomização periférica, sendo característica presente apenas nas histiocitoses e alguns tipos de xantomas¹⁷, principalmente no xantogranuloma juvenil¹.

FIGURA 2 - MACRÓFAGOS COM DEPÓSITOS DE LIPÍDIO VISTOS NA DERME



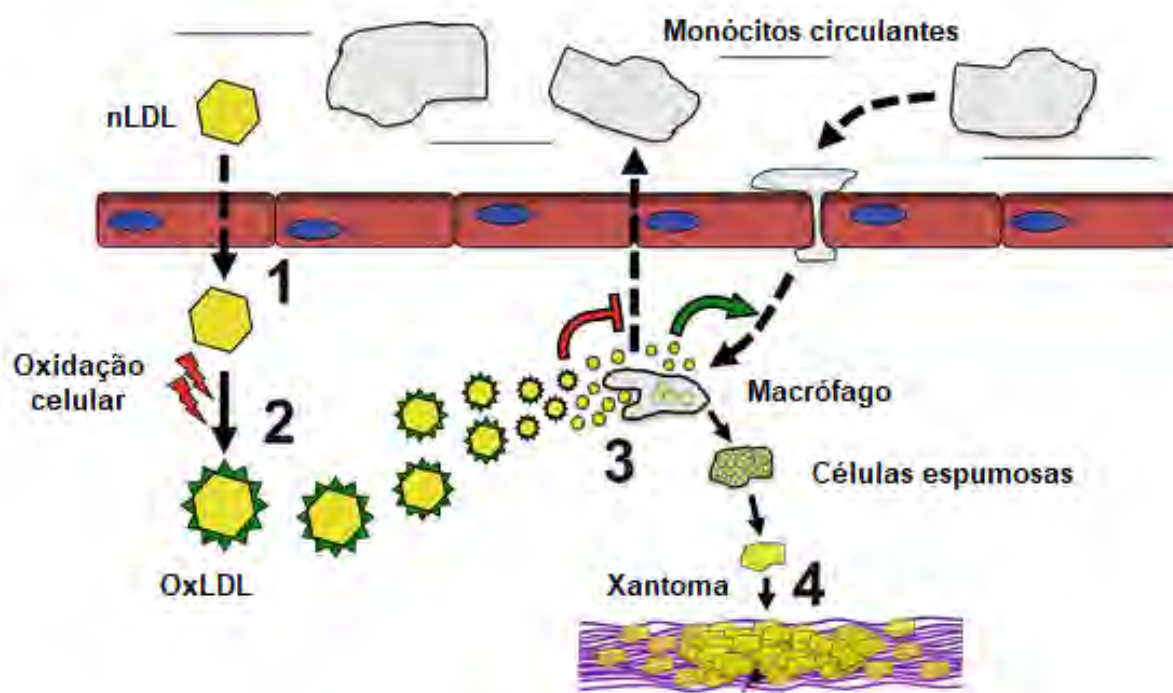
FONTE: Adaptado de Bologna (2008)¹.

A formação e acúmulo dessas células ricas em lipídios atraem monócitos para a região, que posteriormente irão se diferenciar em macrófagos, sendo então capazes de absorver as lipoproteínas presentes no tecido, na tentativa de assegurar a “limpeza” do local. Esse metabolismo lipídico realizado pelos macrófagos é caracterizado pela captação, esterificação e efluxo de colesterol²⁴. O acúmulo massivo de lipídio intracelular está relacionado, geralmente, ao aumento da captação de lipoproteínas de baixa intensidade modificadas (LDLm) e da redução do processamento do colesterol, que é transferido para as lipoproteínas de alta densidade (HDL)²³. Sendo assim, a desregulação destas vias de metabolismo lipídico acarreta a formação destes macrófagos densamente ricos em partículas de lipídio, formando as células espumosas citadas acima²⁵. Foi demonstrado *in vitro* que a indução da formação destas células é decorrente, também, da alteração dos macrófagos associada a presença da LDL modificada por acetilação²².

Há diversas evidências de que os lipídios encontrados nestas células de xantoma são os mesmos presentes na circulação sanguínea¹. Desta forma, sabe-se que a lipoproteína de baixa densidade (LDL) desempenha um papel importante na formação das células espumosas e na aterogênese, por conta da capacidade de sofrer modificação por meio do processo oxidativo^{25,26}. Em condições normais, as partículas de LDL possuem como função realizar o transporte de lipídios para os órgãos e tecidos. O LDL nativo (LDL_n), aquele que não sofreu nenhuma modificação, não está relacionado à aterogênese, porém, em condições patológicas, ele pode sofrer algumas reações como oxidação, glicação e carbamilação, tornando-se pro-aterogênico, sendo a LDL oxidada (LDL-Ox) a molécula modificada mais conhecida²³.

O mecanismo de formação das células espumosas, então, consiste na oxidação do LDLn, que é posteriormente englobado pelos macrófagos utilizando diversos receptores eliminadores (FIGURA 3)²⁶. Essa oxidação do LDLn é realizada por oxidantes celulares produzidos pelos macrófagos e outras células inflamatórias. O LDL-Ox, então, recruta monócitos para a região, prejudicando também a motilidade dos macrófagos e bloqueando o seu retorno à circulação sanguínea. O englobamento do LDL-Ox é realizado por meio de receptores necrófagos presentes nos macrófagos, o que resulta em células carregadas de lipídios que se acumulam na região²⁷.

FIGURA 3 - MECANISMO DE FORMAÇÃO DAS “FOAM CELLS” NO XANTOMA



FONTE: Adaptado de Ackermann (2016).

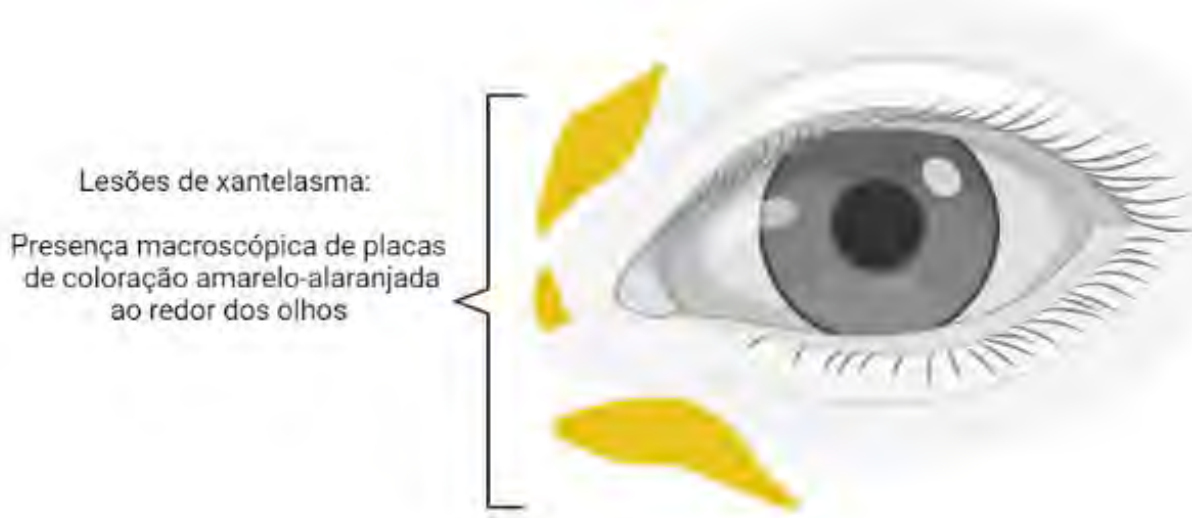
NOTA: Ilustração mostrando como o acúmulo de LDL-Ox em um ambiente com alto colesterol pode resultar na formação da lesão de xantoma. (1): Entrada de LDLn da circulação sanguínea no compartimento intersticial. (2): Formação do LDL-Ox por meio de reação dos oxidantes celulares produzidos por macrófagos e outras células inflamatórias com o LDLn. Seta verde representa o recrutamento dos monócitos em circulação pelo LDL-Ox. Já a seta vermelha representa o bloqueio do retorno dos macrófagos à circulação, que tiveram sua motilidade prejudicada pelo LDL-Ox. (3): Macrófagos englobam as moléculas de LDL-Ox, resultando na formação das *foam cells*. (4): Estas células se acumulam formando a lesão de xantoma na região²⁷.

3.3 XANTOMA PERIORBITAL: XANTHELASMA PALPEBRARUM

O relato mais antigo e conhecido da lesão de XP está presente na pintura de 1506 de Leonardo da Vinci, a Mona Lisa (La Gioconda). Na pintura, é retratada uma mancha irregular e amarelada presente na sua pálpebra superior esquerda e um inchaço acinzentado no dorso da mão direita. Estas manchas presentes na Mona Lisa, então, sugerem a primeira evidência de lipoma subcutâneo e XP da época, sendo assim, uma desordem cutânea provavelmente já prevalente no século XVI²⁸.

Conhecido também como xantelasma, o XP é dermatologicamente definido como pápulas, nódulos ou placas isoladas de coloração amarelo alaranjada presentes na região ao redor dos olhos (FIGURA 4)^{1, 3}. É considerada a forma mais comum de xantoma cutâneo^{6, 22, 29}. Não existem dados epidemiológicos exatos sobre sua prevalência, porém, estima-se que 95% dos casos de xantoma são lesões de xantelasma¹⁴. Diferenciam-se dos outros tipos de xantomas em decorrência da completa ausência de fibrose e pela localização mais superficial na pele²².

FIGURA 4 - ILUSTRAÇÃO REPRESENTANDO LESÃO TÍPICA DE XANTOMA PERIORBITAL (XANTHELASMA PALPEBRARUM)



FONTE: O autor (2021).

A lesão de xantelasma ocorre com uma maior incidência em mulheres (1,1%) do que em homens (0,3%) e é mais comum em adultos de meia idade e idosos⁶. A idade inicial para o aparecimento da lesão varia entre 15 a 73 anos, com um pico de incidência entre 30 e 50 anos³. Geralmente, estas lesões se apresentam com uma aparência suave, semissólida ou calcária²². A presença de depósito lipídico na região

é capaz também de gerar o aparecimento de um aspecto vermelho escuro ou marrom da lesão, podendo variar sua textura e firmeza²⁹.

São lesões assintomáticas¹⁹, porém com tendência de permanência e possibilidade de progressão, multiplicação e até coalescência²². Partindo de manchas muito pequenas, o seu crescimento ocorre lentamente no decorrer de meses ou anos¹⁹. As lesões geralmente possuem distribuição simétrica no lado medial das pálpebras superiores, no entanto, elas também podem aparecer nas pálpebras inferiores³.

O xantelasma pode ser classificado em três diferentes graus, dependendo da sua localização e extensão^{16, 30}:

- a) Grau I: quando as lesões aparecem e são vistas apenas na pálpebra superior;
- b) Grau II: quando as lesões se estendem ao canto medial dos olhos;
- c) Grau III: quando há o aparecimento de lesões tanto na pálpebra superior quanto na inferior;
- d) Grau IV: quando há difusão das lesões nos aspectos medial e lateral das pálpebras superiores e inferiores.

A presença da sua localização ao redor dos olhos está correlacionada com as características específicas deste local, como por exemplo: presença de epiderme mais fina, de folículos pilosos de pelos menos espessos e também de fibras musculares estriadas¹. As regiões ao redor dos olhos também apresentam movimentação e fricção constantes, sendo conseqüentemente um fator de favorecimento para o aparecimento das lesões nestas áreas do rosto⁶.

Como no xantoma, o xantelasma é proveniente do acúmulo de lipídio, sendo caracterizado pela formação de pequenos agregados de células espumosas na pele. A presença de células inflamatórias e fibroses não é encontrada na lesão causada por xantelasma, podendo ser visto apenas um pequeno aumento de mastócitos^{1, 13}. Desta forma, o XP é histologicamente definido pela ocorrência da deposição de células espumosas associadas ao tecido fibroproliferativo. Esse depósito ocorre ao redor dos anexos cutâneos e vasos sanguíneos na região das camadas média e superficial da derme³¹. Há também a presença de moléculas de colesterol esterificado dentro destes vacúolos dos macrófagos³. São contidos, nessas células espumosas, vacúolos de

lipídios não ligados a membrana, lisossomos e corpos residuais, que são produtos finais provenientes da digestão intracelular²².

O diagnóstico de xantelasma é realizado apenas pela análise da aparência clínica da lesão³². Visto isso, é muito importante a cautela para que não haja confusão com outra patologia cutânea, como em casos de xantogranuloma necrobiótico, asma com início na idade adulta e xantogranuloma periocular (*Adult onset asthma and periocular xanthogranuloma* - AAPOX), hiperplasia sebácea e siringoma. São essas, então, as principais condições a serem consideradas para realização de um diagnóstico diferencial^{1,3}. Algumas lesões atípicas devem ser distinguidas da Doença de Erdheim-Chester, que se caracteriza por ser uma patologia xantogranulomatosa sistêmica na qual há a presença de lesões endurecidas (proteínose lipóide) e uma série de nódulos ao redor dos olhos³.

3.3.1 Xanthelasma e perfil lipídico

Os xantomas podem ser classificados de acordo com alterações do perfil lipídico do paciente portador da lesão em hiperlipidêmicos e normolipidêmicos¹⁹. Entretanto, o aparecimento e agravamento das lesões de XP não são exclusivamente correlacionados aos níveis plasmáticos de lipídio, sendo que 50% dos casos de xantelasma são normolipidêmicos, possuindo prevalência de 10-20% em pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF)³³. Desta forma, os xantomas não podem ser considerados uma lesão exclusiva da hiperlipidemia, no entanto, faz-se muito importante a investigação do perfil lipídico quando há sua presença¹⁷.

Quando o acometimento da lesão ocorre em crianças e jovens adultos, há uma correlação com HF ou disbetalipoproteinemia familiar (DF). Pacientes que apresentam a lesão antes dos 25 anos de idade são fortes candidatos à suspeita da presença de HF³⁴. Já pacientes com HF geneticamente confirmada apresentam uma maior frequência de manifestação do xantelasma e maiores níveis de LDL e apoB³⁵. Sendo assim, é muito importante a avaliação do perfil lipídico do paciente e a realização de uma triagem a fim de investigar possíveis patologias associadas¹⁹. Embora as lesões de xantelasma sejam avaliadas pela sua aparência clínica, elas podem ser um tipo de 'marcador' importante de algumas doenças de base³².

Segundo Govorkova et. al (2018)⁶, estudos *in vitro* com pacientes portadores de xantomas (normolipidêmicos e hiperlipidêmicos) demonstraram uma síntese

aumentada de todos os principais grupos lipídicos presentes nestes tecidos. Ou seja, níveis reduzidos de lipoproteína de alta densidade (HDL) também podem ajudar na formação do xantelasma, mesmo em pacientes sem problemas no perfil lipídico, pois há uma dificuldade na recuperação destas moléculas de colesterol das células.

O aumento dos níveis de colesterol total, particularmente o nível de LDL, foi observado em pacientes portadores da lesão de XP. Diferentes tipos de lipoproteínas estão relacionados a específicos tipos de apolipoproteína (Apo). A apo B por exemplo, está associada a VLDL e LDL, sendo a apo A-I associada a HDL. Segundo Tursen et. al (2006)³⁶, os níveis alterados de colesterol e apolipoproteínas A e B mostram um maior risco de arteriosclerose (sendo, níveis mais baixos de Apo A e níveis altos de Apo B e colesterol). Níveis alterados de apo B sérica e também a alta espessura das camadas íntimas e médias das artérias carótidas, encontrados em pacientes com xantelasma, mostram significativa presença de dislipidemia e de risco de arteriosclerose em parte destes pacientes^{34, 36}.

É importante salientar que nenhuma diferença estrutural significativa foi encontrada entre as células espumosas dos xantelasma normolipidêmicos ou hiperlipidêmicos, nem mesmo com outros tipos de xantomas hipercolirestêmicos. Porém, o aparecimento dessas lesões em pacientes sem alterações lipídicas está correlacionado com diversos outros fatores, como a presença de inflamações, infecções e traumas locais. O acometimento de infecções e traumas é capaz de alterar a permeabilidade vascular, aumentando a taxa de vazamento capilar de LDL para a derme. Sendo assim, nas regiões onde há movimentação e atritos constantes, o aparecimento de lesão nas regiões das pálpebras acaba sendo explicado^{6, 22}.

É possível, ainda, correlacionar a presença do XP com um significativo aumento da fissura do miocárdio e doença isquêmica das extremidades inferiores. O xantelasma é considerado um fator de risco para doença isquêmica do coração, independentemente da presença de outros fatores de risco cardiovascular. Há também uma significativa correlação com a prevalência de doença hepática não alcoólica^{3, 14}.

Outras patologias e estados fisiológicos também estão associados ao aparecimento de XP, tais como hiperlipidemia secundária (em que também há alteração do perfil lipídico), diabetes mellitus, síndrome nefrótica, hipotireoidismo, obesidade, gravidez, alimentação e colestases. A hiperpigmentação periorbital, tabagismo, dermatites de contato e anormalidade nos macrófagos também são fatores

clínicos patológicos potencialmente associados à manifestação da lesão de xantelasma^{1, 9, 32}.

As lesões de xantelasma, então, podem ser classificadas como desordens de pele benignas e assintomáticas, que dificilmente geram outras complicações cutâneas na região que se estabelece (raramente se magnificam e crescem ao ponto de obstruir a visão ou acometer grandes extensões palpebrais). No entanto, elas são consideradas lesões que, geralmente, são desfigurantes para o rosto do paciente, por conta de se instalarem como placas amareladas numa região extremamente visível da face: a região das pálpebras. Visto isso, a grande maioria dos pacientes busca tratamentos para remoção do xantelasma por razões cosméticas. Entretanto, devido à localização do XP (proximidade dos olhos) e pelas taxas elevadas de casos de recorrência da lesão, a sua remoção é considerada de grande dificuldade na clínica, afetando diretamente a satisfação do paciente e prognóstico do tratamento^{1,9,29,37}.

3.4 PROBLEMAS DE PELE E O IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

Em decorrência da sua característica crônica e baixa mortalidade, a importância das doenças cutâneas é muitas vezes subestimada. A frequência das doenças de pele é alta, visto que entre 21% e 87% da população pode sofrer desordens cutâneas de algum tipo³⁸. Desta forma, são condições extremamente frequentes na população, acompanhadas muitas vezes de descamações, dor, rubor, vermelhidão e coceira da região. Quando comparadas a outras patologias, as desordens cutâneas têm uma maior chance de provocar problemas psicológicos nos pacientes que as possuem. A psoríase, por exemplo, é uma patologia que causa extremo incômodo, pois é caracterizada por constante coceira da região, afetando o sono, trabalho e a vida do paciente. Outros exemplos são a acne, dermatite atópica e alopecia, que acabam afetando diretamente as características físicas, interferindo na aparência e por conseguinte no emocional, psicológico e sociabilidade do indivíduo³⁹.

As desordens cutâneas são consideradas fatores de risco do aparecimento de depressão, transtorno de ansiedade e de humor, o que pode interferir no curso de muitas doenças e no sucesso terapêutico. Um fraco estado emocional pode gerar o agravamento dos sintomas existentes e também afetar o prognóstico da doença, tornando-se um ciclo vicioso ao portador. A dificuldade de se tratar uma doença de

pele também está fortemente atrelada a problemas psicológicos, podendo tornar deprimidas as pessoas portadoras dessas patologias^{38,39}.

As dermatoses possuem, portanto, um impacto significativo na autoimagem, relação com os demais indivíduos e autoestima dos pacientes⁴⁰. Por isso, as doenças de pele enquadram-se como um quarto da procura por consultas na atenção primária à saúde. Isso acontece por conta do significativo comprometimento da imagem e psicológico desses pacientes, visto que a autoimagem é importante na formação da personalidade individual, afetando além da sua saúde mental, também suas atitudes em relação ao ambiente em que convive³⁸.

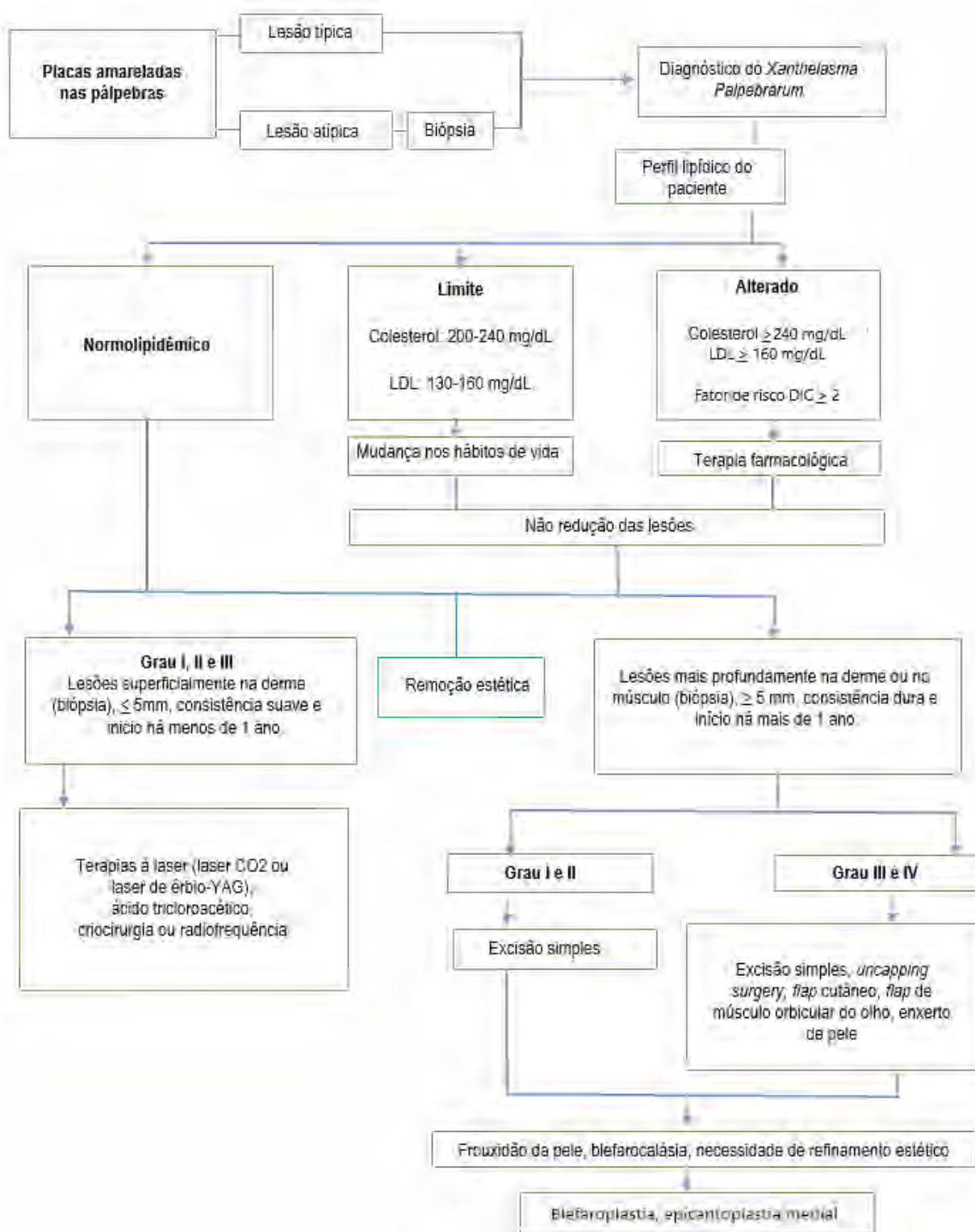
Neste contexto, sabe-se que certas doenças de pele diminuem significativamente a qualidade de vida dos portadores³⁹. Diversos fatores podem contribuir no grau de influência na qualidade de vida, como região do corpo afetada, histórico/tempo da doença e características individuais⁴¹. As medidas de qualidade de vida têm grande importância quando relacionadas a doenças de pele, pois embora elas não sejam uma ameaça à vida, são capazes de impactar no aspecto psicossocial, nas relações interpessoais e em algumas atividades do cotidiano⁴². Sendo assim, faz-se indispensável a avaliação da qualidade de vida destes indivíduos, contribuindo, desta forma, com diferentes estratégias para o manejo terapêutico. Existem escalas para a medição da qualidade de vida para dermatoses em geral, analisando o impacto destas patologias em diferentes aspectos na vida dos pacientes⁴³. O DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) consiste numa escala, validada para uso no Brasil, que tem como objetivo avaliar o quanto o problema de pele foi capaz de afetar a vida de determinado indivíduo. Ele é caracterizado por dez itens de seis categorias: lazer, sintomatologia e sentimentos, atividades do cotidiano, relações interpessoais, tratamento e escola/trabalho (ver Anexo 1)⁴¹.

3.5 TRATAMENTOS PARA O XANTELASMA PALPEBRAL

Diversos tipos de tratamentos podem ser indicados para a remoção da lesão de xantelasma. No entanto, o manejo clínico irá depender de muitos fatores, como por exemplo a presença de hiperlipidemia, a localização do XP, sua profundidade, tamanho e tipo. Os pacientes geralmente procuram médicos dermatologistas, oftalmologistas ou cirurgiões plásticos para tratar essa condição e realizar o procedimento de remoção da lesão^{1, 3, 9, 29, 44}.

Não há diretrizes clínicas internacionais ou brasileiras para tratamento do XP, porém, há na literatura algumas informações de delineamento destas terapias, existindo um algoritmo publicado por Nair et. al em 2018³, sendo este o mais atual para auxílio de uma melhor tomada de decisão baseado nas características dos principais tratamentos e lesões (FIGURA 5).

FIGURA 5 - FLUXOGRAMA PARA MANEJO DE PACIENTES COM XANTELASMA



FONTE: Adaptado de NAIR (2018)³.

NOTA: LDL: lipoproteínas de baixa densidade; DIC: doença isquêmica do coração.

No caso de pacientes não normolipidêmicos, deve-se investigar a presença de distúrbio de lipoproteína subjacente e outros fatores que possam estar

exacerbando o aparecimento da lesão. Em decorrência disto, é muito importante que seja realizada uma abordagem multidisciplinar para tratamento destes pacientes mais complexos. Nestes casos, é importante a realização de alteração da dieta e também uso de fármacos dislipidemiantes¹. A principal classe de medicamentos hipolipemiantes são os inibidores da enzima HMG-CoA redutase (vastatinas ou estatinas), enzima esta que faz parte da via metabólica de produção do colesterol. Estes inibidores (ex. sinvastatina, rosuvastatina, atorvastatina) são capazes de diminuir os níveis de lipoproteínas de baixa densidade, aumentando as lipoproteínas de alta densidade e reduzindo o nível de triglicerídeos⁴⁵.

Alguns outros tipos de tratamentos orais são encontrados na literatura, como por exemplo o uso do probucol e do alirocumab. Acredita-se que o probucol atue como um antioxidante, agindo na inibição da aterogênese através da limitação da formação do LDL-Ox, principal molécula formadora das células espumosas. Já o alirocumab, um anticorpo monoclonal pertencente a classe de terapia anticolesterol, é capaz de inibir a enzima PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9). Ambas as terapias orais foram capazes de reduzir a lesão de XP, por diminuírem o nível de LDL no sangue⁹. No entanto, como muitos pacientes com a lesão de xantelasma não possuem alterações no perfil lipídico (acima de 50%), eles não necessitam de tratamentos farmacológicos como conduta principal³.

Há cerca de 30 anos, a única técnica considerada eficaz para remoção da lesão de XP era a cirurgia utilizando instrumentos de aço frio. Apesar de ser um tratamento corriqueiro, o risco de reincidências da lesão e ocorrência de ectrópio (não fechamento total da pálpebra, deixando a esclera exposta) são elevados. Por estes fatores e considerando que há escassez de tecido cutâneo ao redor dos olhos, os profissionais de saúde e pesquisadores vêm buscando modalidades de tratamentos alternativos³².

Atualmente, diversas são as intervenções disponíveis para a remoção da lesão de XP. Entretanto, muitas delas não se apresentam completamente eficazes, ou seja, possuem resultados insatisfatórios, ou levam a efeitos adversos indesejados – como cicatrizes, infecções e alteração da pigmentação da pele. Os métodos mais utilizados incluem a incisão cirúrgica, aplicação de lasers, tratamento tópico com ácido tricloroacético, radiofrequência e criocirurgia^{3, 29, 33}.

Como no XP podem ocorrer casos mais agravados, como lesões extensas e de maior profundidade, é muito importante um maior cuidado no manejo terapêutico

desses pacientes. Sendo assim, vale ressaltar que lesões profundas não devem ser tratadas com a utilização de lasers, apenas lesões mais superficiais e pequenas (<5mm). Essas lesões maiores, profundas e que acometem ambas as pálpebras podem proporcionar a ocorrência de defeito parcial da região, sendo consideradas de baixa aceitação estética pelos pacientes, causando baixa autoestima e até isolamento social. São considerados casos mais desafiadores para os clínicos, visto que necessitam de uma intervenção mais eficiente, utilizando incisões de maior extensão e profundidade e até enxertos em casos mais graves^{3,44}.

Portanto, a escolha do tratamento cirúrgico se faz pertinente apenas em casos mais graves, em que a lesão acomete uma profundidade maior, diminuindo as chances de deformidade da região, cicatrizes aparentes e possibilidade de recorrência. Em outros casos, é possível a avaliação do clínico para utilização de modalidades terapêuticas menos invasivas³. A TABELA 1 apresenta uma síntese dessas principais modalidades, seguida de suas características, potenciais efeitos colaterais e custos estimados.

TABELA 1 - TÉCNICAS UTILIZADAS PARA REMOÇÃO DO XP

Tratamentos	Tipos/ Variações	Características	Efeitos adversos	Taxa de custo
Cirúrgicos	<i>Uncapping surgery</i> , <i>flap</i> cutâneo, <i>flap</i> de músculo orbicular do olho, enxerto de pele, blefaroplastia ³	Geralmente realizada uma incisão no local, sendo “erguida” uma parte da lesão e retirado o colesterol depositado no local. Em casos mais graves e profundos o enxerto de pele se faz uma boa opção ³ .	Recorrência da lesão, cicatrizes, ectrópio ^{9, 32} .	R\$ 3.000 a R\$ 15.000*
Tratamentos à laser	Laser de CO ₂ (dióxido de carbono)	A modalidade à laser mais utilizada para XP é a de CO ₂ ⁴⁶ . Emitindo comprimento de onda de 10.600 nm, é um laser de tipo gasoso e possui a água como cromóforo alvo, podendo ser utilizado em tecidos pigmentados ou não. Possui irradiância e intensidade variáveis, o que possibilita ser utilizado para uma variedade de doenças de pele ⁴⁷ .	Hiperpigmentação, hipopigmentação, eritema, cicatrizes hipertróficas, infecções, queimaduras, ectrópio transitório ou permanente da pálpebra inferior e lesões de córnea ^{2,48,49} .	12.857 a 85.714 € ⁴⁷
	Laser de Er:YAG	Emitindo luz infravermelha com comprimento de onda de 2.940 nm, possui afinidade e é absorvido pela água da pele. Altamente preciso, há pequena profundidade de penetração por pulso ⁵⁰ . É um laser muito utilizado no <i>resurfacing</i> da pele e em lesões epidermais ⁵¹ .		32.857 € ⁴⁷
	Laser de Nd:YAG	É um tipo de laser sólido do tipo isolantes dopados. Realiza ablação no tecido através da ionização de átomos e moléculas pela formação de plasma. Possui vantagens por conta da sua maior profundidade de penetração ⁵² . Emite luz infravermelha em 1064 nm, e quando a frequência é dobrada, o comprimento de onda cai para 532 nm. É muito utilizado na remoção de tatuagens e pelos (em fototipos de pele escura) e <i>resurfacing</i> da pele ⁵¹ .		42.857 € ⁴⁷
	Laser de corante pulsado (<i>Pulsed Dye Laser</i> – PDL)	É um laser utilizado em dois comprimentos de onda diferentes: 510 nm e 585 nm. Possui aplicabilidade em alguns problemas cutâneos, como pigmentação superficial, remoção de tatuagens, lesões vasculares, estrias e cicatrizes hipertróficas ⁵¹ .		-
Radiofrequência	Varia diâmetro, espessura e frequência da aplicação ⁵³	O principal efeito da radiofrequência consiste em realizar o aquecimento da região da derme, atingindo consequentemente fibras de colágeno e elastinas ⁵³ .	Hiperpigmentação e hipopigmentação no local ⁴⁸ .	R\$ 50,00 à R\$ 250,00*
<i>Peeling</i> químico	Ácido tricloroacético em diferentes concentrações, de 30% a 100%	Usada topicamente, é capaz de ser destrutiva para a lesão, sendo sua aplicação relativamente simples ⁹ .	Hiperpigmentação local e aparecimentos de cicatrizes ⁹ .	R\$ 35,00 à R\$ 150,00*
Crioterapia	Utilização de nitrogênio líquido ⁹	O mecanismo de ação deste método consiste em causar a vasoconstrição e formação de micro trombos por indução da morte celular e isquemia do tecido local ⁹ .	Possíveis aparecimentos de edemas, formações vesiculares e bolhas (dependendo da resposta inflamatória) ⁹ .	Média de R\$ 200,00*
Bleomicina/ Pingyangmycin	Bleomicina injetável	A bleomicina é uma droga citotóxica com atividade antitumoral, produzindo efeitos semelhantes a <i>pingyangmycin</i> . Ela é utilizada na forma de injeção intralesional ⁵⁴ .	Pode ocorrer citite e dano epidérmico no local da injeção ⁵⁴ . Outros efeitos adversos não foram encontrados em literatura.	-

FONTE: O Autor (2021).

NOTAS: *preços encontrados por meio de busca *online*, podendo variar dependente da clínica, marca do equipamento utilizado e extensão da área tratada (valores por sessão). - Os valores dos lasers encontram-se em Euro (valores do equipamento); os valores do ácido tricloroacético não incluem custos de aplicação.

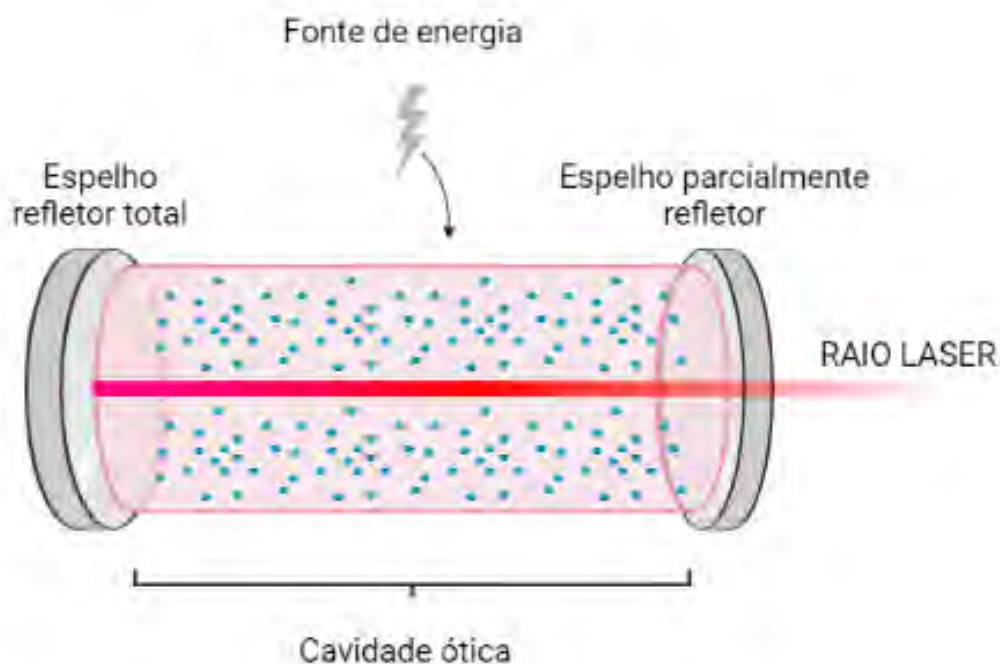
Um estudo de 1976, de Mendelson e Messon⁵⁵, avaliando o acompanhamento dos resultados pós-intervenção cirúrgica, mostrou que após incisão primária 40% dos pacientes tiveram recorrência da lesão. Autores afirmam também que, após incisão secundária, 60% dos pacientes reincidiram; essa taxa foi de 80% quando houve o envolvimento das quatro pálpebras^{29,55}. Desta forma, um ponto muito importante no manejo de tratamento do XP é o prognóstico, visto que, independentemente do tratamento utilizado para a remoção da lesão, é muito comum o aparecimento de recorrência nos pacientes tratados⁴⁴. Dessas reincidências, 26% aparecem no primeiro ano pós-tratamento, sendo mais comuns em pacientes com hiperlipidemias e quando há o acometimento das quatro pálpebras. Estes dados enfatizam, portanto, a importância de um acompanhamento do paciente pós remoção da lesão de xantelasma³.

3.4.1 Lasers: usos e aplicabilidades em dermatologia

O termo “Laser” é um acrônimo de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, que traduzindo significa “amplificação da luz por emissão estimulada de radiação”, tendo seu advento no final dos anos 1950 e início de 1960^{56,57}. Os lasers são caracterizados por equipamentos capazes de produzir radiação eletromagnética (REM) por uma ‘emissão estimulada’. O primeiro relato de uso na área dermatológica é de 1963, em que o dermatologista Leon Goldman utilizou o laser *ruby* para o tratamento de diversas doenças cutâneas. Já em 1964 ocorreu o subsequente desenvolvimento do laser de argônio e de CO₂, tornando-se o foco da pesquisa em dermatologia nas próximas duas décadas⁵¹.

O sistema do laser é formado por alguns componentes essenciais: o meio do laser, a fonte de energia e os espelhos refletores (ver FIGURA 6). A cavidade ótica é onde encontra-se o meio do laser, sendo no ambiente ativo onde ocorre a emissão de radiação estimulada. Uma fonte externa é capaz de fornecer a energia inicial ao sistema do laser, podendo ser por eletricidade, outro laser ou até *flashlamp*. Sendo assim, essa luz é amplificada e há a emissão de fótons, que saltam dentro de uma cavidade formada por dois espelhos refletores em suas extremidades. Um dos lados é parcialmente refletor, possibilitando a passagem do feixe de luz por meio de um orifício central⁵².

FIGURA 6 - CONSTITUIÇÃO BÁSICA DO SISTEMA DE LASER

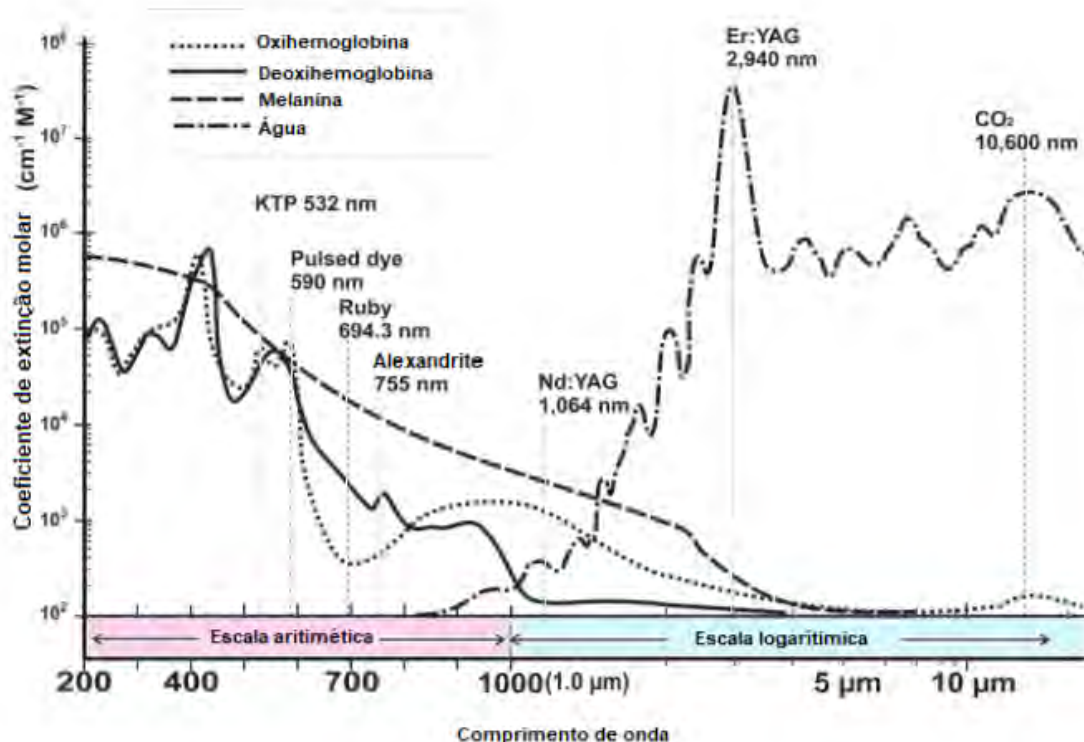


FONTE: O Autor (2021).

A luz de laser possui várias propriedades que explicam a sua aplicabilidade terapêutica na medicina⁵¹. Sendo assim, ela possui como característica as propriedades de ser colimada, coerente, monocromática e de alta intensidade, diferenciando-se de outras formas de REM por gerar exclusiva potencialidade⁵².

A propriedade monocromática consiste em um mesmo comprimento de onda discreto determinado pelo meio onde se encontra a cavidade ótica (ex. sólido, líquido, gás e de elétrons livres). Já a coerência se refere a luz de laser viajando em fase com o tempo e espaço (com os picos e vales alinhados) e em paralelo, caracterizando sua propriedade colimada. Essa última propriedade explica a possibilidade de propagação em longa distância sem que a luz passe por uma divergência, podendo, portanto, ser direcionada para tamanhos pequenos e permitir a destruição específica do local com grande precisão. Certos cromóforos presentes no interior da pele (ex. pigmentos de tatuagem, hemoglobina, melanina) absorvem seletivamente a energia emitida por meio do comprimento de onda da luz laser (ver FIGURA 7)^{51,58}.

FIGURA 7 - CROMÓFOROS DA PELE



FONTE: Adaptado de Omi e Numano (2014).

NOTA: O eixo y mostra o coeficiente de extinção molar em escala logarítmica. Já no eixo x é mostrado o comprimento de onda na escala aritmética e logarítmica. Nota-se que cada material (água, oxihemoglobina, deoxihemoglobina e melanina) possui um perfil de absorção diferente. Os lasers Er:YAG e CO₂ possuem maior afinidade pelas moléculas de água. Já a melanina permite eficiência de diferentes lasers, possuindo absorção bastante ampla.

O feixe de luz pode ser emitido de forma pulsada ou contínua⁵². O modo de luz pulsada é caracterizado pela emissão da luz de laser em alta energia, com pulsações de curtas durações com um intervalo relativamente longo entre cada pulso. Já a contínua se caracteriza pela emissão constante e de longa duração (mais de 1 segundo) do feixe de luz, resultando em uma lesão do tecido não seletiva. Ainda há modos de quasi-contínuo (*quasi-CW*), longo pulsado (*long-pulsed*), curto pulsado (*short-pulsed*) e *Q-switched*. Quando o laser entra em contato com o tecido ele pode ser absorvido, transmitido ao longo do tecido, espalhado ou até refletido, sendo convertido em energia térmica, química ou acústica^{51,58}. Todavia, o *Q-switched* é um tipo de emissão da luz pulsada em que a energia é liberada toda de uma vez, como uma explosão, por conta da presença de obturadores foto-óticos. Por conta disso,

esses tipos de lasers proporcionam pulsos mais curtos (na faixa de nanosegundos) com altíssima energia^{51,52}.

Existem, então, a presença de lasers não ablativos e ablativos largamente utilizados. Estes últimos são capazes, então, de vaporizar e destruir a epiderme e a derme superficial por meio da fototermólise. Eles possuem uma enorme afinidade pela água das camadas superficiais da pele, removendo a epiderme de forma completa e a derme parcialmente. Desta forma, consistem em um sistema capaz de destruir sucessivamente várias camadas da pele de forma programada. Já os não ablativos são capazes de causar dano térmico apenas ao nível da derme (melanina, pigmentos, vasos sanguíneos), não removendo a camada superficial da pele. Eles são sistemas que emitem comprimento de onda na porção do infravermelho-curto, dificultando, desta forma, a absorção da água e consequentemente penetrando mais profundamente na pele. Dentro destas categorias, os lasers podem ser ou não fracionados, consistindo na utilização do feixe de laser dividido em pequenos feixes, como um “chuveiro”, facilitando a recuperação da área tratada^{52,49,59}.

A escolha do laser correto para o tratamento de uma região específica é muito importante. Por conta disso, faz-se pertinente o conhecimento de como ele irá interagir com o tecido tratado, minimizando os possíveis efeitos colaterais. Alguns cuidados devem ser tomados, como deixar a ponta do laser perpendicular à pele e controle/escolha dos parâmetros do equipamento (ver QUADRO 2).

QUADRO 2 - DOSIMETRIA DO LASER

- Energia E (Joules): quantidade de fótons
- Tempo de exposição (duração do pulso) t= segundos
- Tamanho do spot (cm²)
- Taxa de repetição ou frequência (*Hertz*): ciclos/segundo
- Potência (W=J/s): quantidade de energia que é gerada por unidade de tempo
- Energia (J): potência (W) x tempo (s)
- Irradiância ou densidade de potência (W/cm²): intensidade da luz
- Fluência ou densidade de energia (J/cm²): energia por unidade de área num período de tempo

FONTE: Adaptado de Catorze, M. G. (2009)⁵².

Portanto, o avanço da tecnologia dos lasers aplicada na área dermatológica torna-se indispensável, pois é uma modalidade largamente utilizada em diferentes abordagens terapêuticas⁵². Por serem procedimentos com rápida recuperação, pouco agressivos e proporcionarem ótimos resultados, eles têm sido muito utilizados na prática⁴⁹. Entre os lasers dermatológicos, os cirúrgicos são os mais utilizados (laser de dióxido de carbono (CO₂) e laser de Erbium:YAG (Er:YAG)). O laser de CO₂ é útil para o tratamento de diferentes patologias de pele ou mucosa, como por exemplo: cicatrizes, papilomatose oral, adenomas sebáceos, xantelasmas, entre outras. Já o Er:YAG é caracterizado por ser um laser indicado para lesões cutâneas mais superficiais, como cicatrizes de acne, adenomas sebáceos, queratose seborreica, xantelasma etc. Outras categorias importantes de lasers na dermatologia são os lasers vasculares e os com finalidades estéticas. Esses últimos são comumente utilizados para remoção de lesões pigmentadas benignas, tatuagem e pelos⁶⁰.

Fazem-se presentes na literatura evidências importantes sobre os efeitos das diversas técnicas utilizadas para tratar as lesões de xantelasma^{3,9,29}, sendo que as terapias utilizando laser têm se mostrado bastante presentes. Para as intervenções utilizando ablação à laser é grande o número de trabalhos que abordam este tipo de

tratamento⁴⁴, sendo o mais importante e recente deles a revisão sistemática de Nguyen et al. publicada em 2007², em que são demonstradas as principais vantagens e desvantagens, eficácia e efeitos colaterais dos tratamentos à laser no tratamento do XP. Assim sendo, é vista a importância de uma apropriada estratégia terapêutica na utilização dessas intervenções para o tratamento das lesões de xantelasma, melhorando, conseqüentemente, a satisfação dos pacientes.

3.6 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Há muito tempo, desde a época de Hipócrates, a medicina luta pelo equilíbrio das experiências de curandeiros com as observações provenientes das intervenções em saúde. Nos últimos 300 anos, vem-se buscando uma maior fundamentação médica em evidências respaldadas cientificamente. Após diversas mudanças, em meados de 1990, surge a Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*, EBM ou MBE), justificada pelas limitações do uso e compreensão das evidências publicadas⁶¹.

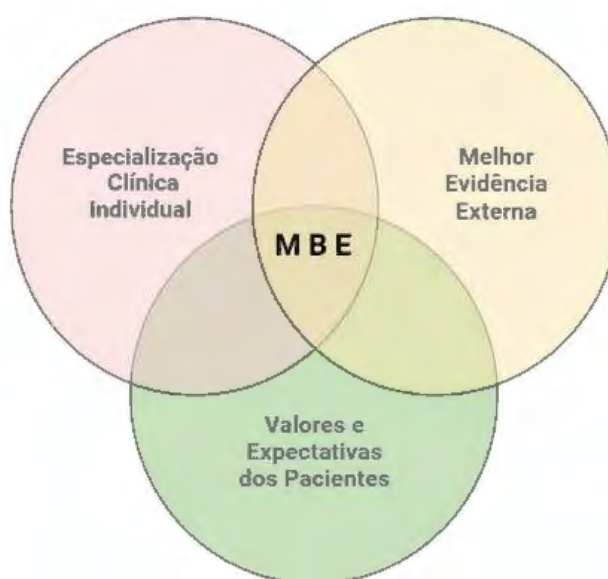
Nas últimas décadas, os gestores e profissionais de saúde vêm enfrentando o aumento na quantidade de informações com alta taxa de disseminação e que podem, muitas vezes, discordarem entre si. Entretanto, essas características acabam causando uma possível inviabilização da atualização do conhecimento⁶². Sendo assim, caracterizada por uma abordagem sistemática para a solução de problemas clínicos, a MBE é capaz de possibilitar a integração da experiência clínica e valores dos pacientes com as melhores informações de pesquisas disponíveis^{63, 64} (FIGURA 8). Nessa abordagem, as evidências disponíveis sobre determinado tópico são reunidas e analisadas criticamente e, posteriormente, aplicadas racionalmente, possibilitando assim uma maior qualidade da assistência em saúde⁶⁵.

A MBE utiliza, para isso, métodos estatísticos, epidemiológicos, da informática e metodologia científica com a finalidade de oferecer a melhor e mais atualizada informação possível para a tomada de decisão⁶⁶. Em decorrência disso, ela deve sempre levar em conta que a literatura se apresenta em constante mudança⁶³. Desta forma, o seu objetivo final é mostrar informações que auxiliem os profissionais de saúde numa melhor tomada de decisão, diminuindo potenciais práticas arriscadas ou até inseguras. Sendo assim, as práticas baseadas em evidências aumentam os

benefícios proporcionados aos pacientes, melhorando, conseqüentemente, os resultados em saúde⁶².

Essa prática consiste na realização de cinco passos essenciais: o primeiro se caracteriza pela formação de uma pergunta clínica respondível; segundo, deve-se procurar as melhores evidências para que essa pergunta seja respondida – provenientes de fontes confiáveis como estudos epidemiológicos primários (ex. ensaios clínicos) ou secundários (ex. revisões sistemáticas com meta-análise); em terceiro, avaliar criteriosamente a validade e utilidade destas evidências encontradas; o quarto passo consiste em aplicar na prática clínica estes resultados e por último ser realizada a avaliação do desempenho⁶³.

FIGURA 8 - TRIÁDE DA MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS



FONTE: O autor (2021).

A MBE também é utilizada como parte das avaliações de tecnologias em saúde (ATS). Este termo engloba diversas formas de habilidades e conhecimentos para reduzir ou solucionar problemas de saúde dos indivíduos por meio de diferentes tipos de intervenções e seus propósitos (prevenção, triagem, diagnóstico, tratamento e reabilitação)⁶². Desta forma, ATS desempenha um papel importantíssimo na utilização e incorporação de processos de tecnologia em saúde, pois contribui numa melhor qualidade e eficácia dos serviços, eficiência na alocação de recursos e

sustentabilidade dos serviços de saúde. Portanto, a criação de agências e organizações de ATS tem sido uma estratégia utilizada pelos governos para torná-la uma política de saúde eficaz. Essas organizações supririam a necessidade de uma instância com o objetivo específico de informar os formuladores de políticas de tecnologias em saúde sobre seus usos, difusão e desenvolvimento⁶⁷.

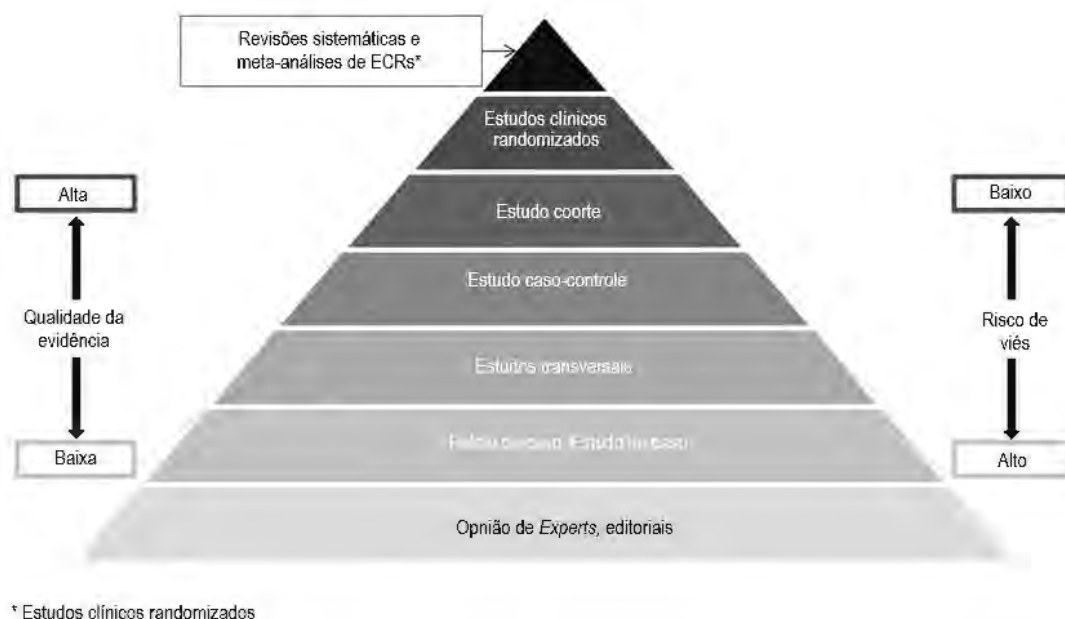
Pelo mundo há diversos órgãos com esta finalidade. No Brasil, um dos órgãos responsáveis por prestar assistência ao Ministério da Saúde (MS) em ATS é chamado de Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS). Ele possui como principal finalidade auxiliar sobre as decisões de incorporação, exclusão ou mudanças em tecnologias de saúde, fornecendo também assistência para mudanças nas diretrizes de tratamentos, entre outras⁶⁸.

3.6.1 Revisão Sistemática e Meta-análise

Um dos elos que compões a tríade da MBE corresponde à melhor evidência externa, sendo assim, o grau de evidência científica está representado graficamente na FIGURA 9, sendo uma ilustração qualitativa das evidências para cada desenho de estudo, e a sua força esperada dependente do nível em que se encontra na pirâmide⁶⁹. Nela é apresentada uma hierarquização dos tipos de estudos de acordo com a sua respectiva força de evidência. Assim sendo, pode-se notar que a sua base mais larga engloba os estudos com menor nível e seu topo os estudos com as melhores e qualificadas fontes de informações⁶². As revisões sistemáticas (RS) se encontram no topo da hierarquia de evidência científica, mostrando que, quando bem conduzidas, são capazes de proporcionar a melhor estimativa possível de qualquer efeito⁷⁰. Visto isso, elas diferenciam-se das revisões narrativas, que consistem em uma abordagem muito mais ampla, possuindo um possível potencial risco de viés, não ocorrendo um compromisso em utilizar uma metodologia que seja reprodutível e explícita como nas revisões sistemáticas⁷¹.

Sendo assim, as RS podem ser consideradas estudos retrospectivos secundários com a melhor fonte de informação em saúde. Isso acontece por conta de as RS reunirem evidências empíricas, de forma crítica, a partir de estudos primários, englobando, por exemplo, informações de eficácia e segurança de alguma tecnologia em saúde. Essas evidências são reunidas de forma sistemática e explícita, o que possibilita a diminuição de potenciais vieses do estudo⁶².

FIGURA 9 - HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA



FONTE: Adaptado de YETLEY et al (2016)⁶⁹.

Diferente das revisões narrativas, a RS consiste em uma forma de pesquisa sobre uma questão específica utilizando métodos explícitos para coletar, avaliar e sintetizar criticamente a literatura em questão^{63, 72}. Desta forma, ela pode ser definida como sendo a aplicação de estratégias científicas que diminuem a probabilidade de viés por conta da coleta e organização sistemática dos estudos relevantes sobre um tema específico⁷³. As RS são utilizadas na área de saúde para fornecer evidências sobre o perfil de segurança e eficácia de tecnologias (ex. medicamentos, vacinas, procedimentos, serviços), bem como na síntese de evidências de um prognóstico, diagnóstico e etiologia de uma condição de saúde⁷¹. Reunindo diversas informações de estudos primários aleatórios, o objetivo final da condução de uma RS consiste em diminuir possíveis vieses e tendenciosidades⁶².

Desta forma, elas são conduzidas de forma sistemática, detalhada e abrangente para encontrar a resposta de uma questão de pesquisa exclusiva⁶². Para isso, a realização de uma RS, segundo a Colaboração *Cochrane*, deve seguir sete principais passos^{72, 74, 75}:

- a) Primeiramente deve-se formular a pergunta de pesquisa, sendo ela bem definida, especificando de forma clara, inequívoca e estruturando os

problemas a serem resolvidos. Questões possivelmente mal formuladas podem levar a decisões errôneas sobre o que deve conter a revisão;

- b) O segundo passo consiste na localização e seleção dos estudos, sendo a busca por esses artigos uma etapa bastante extensa. Neste ponto, deve ser realizada uma busca sem restrições de idiomas, possuindo critérios de inclusão e exclusão bem definidos a priori. Neste passo são definidas as bases de dados para busca destes artigos, sendo detalhado o método usado para cada uma das fontes;
- c) A avaliação crítica dos estudos é o terceiro passo a ser realizado, definindo quais serão os trabalhos elegíveis para serem utilizados na revisão. Deve-se avaliar quais estudos preenchem ou não os critérios pré estabelecidos de validade, explicando assim o motivo de sua exclusão;
- d) O quarto passo engloba a coleta de dados dos trabalhos incluídos na revisão, sendo caracterizado por tabular as informações e características principais dos estudos. Dentre estas informações estão as características das intervenções, do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, permitindo desta forma uma possível comparação dos trabalhos selecionados;
- e) Como quinto passo tem-se a análise e apresentação dos dados. Esta etapa consiste em resumir as evidências encontradas, ou seja, a síntese dos dados, bem como a aplicação de métodos estatísticos (meta-análise) após agrupamento baseado nas semelhanças dos estudos (quando aplicáveis);
- f) O sexto passo consiste na interpretação destes dados, sendo que devem ser atendidas todas as questões destacadas nas etapas acima. Deve-se avaliar o risco de vieses de publicação, explorar a presença de heterogeneidade dos estudos, classificando desta forma os pontos fortes e fracos das evidências encontradas. Nesta etapa, então, é determinada a força da evidência, avaliando a aplicabilidade dos resultados e custos para balancear os riscos e benefícios de forma clara;
- g) Como último passo está o aprimoramento da revisão, possibilitando, desta forma, uma atualização cada vez que surjam novos estudos sobre o tema abordado.

A etapa de formulação da pergunta de pesquisa é necessária para delinear uma RS de qualidade, devendo ser uma questão científica pré-estruturada. Para isto, deve-se realizar a definição da população (pacientes), intervenção, comparador e objetivo⁷⁶. A pergunta de pesquisa deve ser estruturada com base em acrônimos, como o PICOS (População; Intervenção; Comparador; *Outcome*, desfecho ou resultado esperado; e *Study design* ou Tipos de Estudos). Essa ferramenta é muito importante, pois diminui a possibilidade de que algum elemento essencial da pesquisa seja esquecido no momento da formulação da pergunta⁷¹. Inicialmente, em relação a documentação, a RS necessita de um protocolo de estudo registrado, se possível, na plataforma PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*). É recomendado também que seja seguido o PRISMA *checklist*, que consiste em uma lista para confirmação de todas as etapas necessárias para a condução e reporte de uma revisão apropriada⁶².

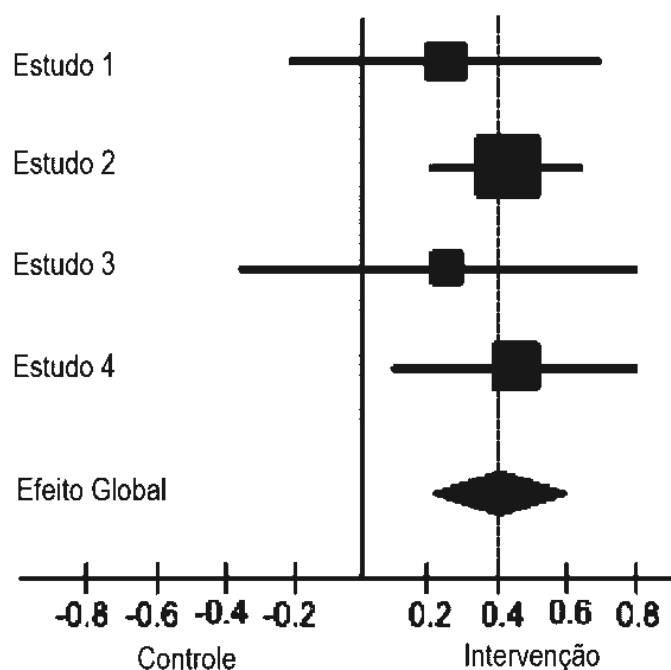
Geralmente, as RS contêm um componente para melhorar o potencial estatístico dos resultados encontrados na condução da revisão, proporcionando a produção de uma única estimativa e com maior precisão das magnitudes dos efeitos de uma intervenção *versus* comparador. Sendo assim, as meta-análises são um componente estatístico de síntese de evidências que podem acompanhar uma RS, agrupando quantitativamente os dados dos estudos. As meta-análises são capazes, então, de associar e combinar dois ou mais estudos independentes de um mesmo assunto com o objetivo de obter uma medida de efeito global apta a interpretação⁶². A aplicação deste tipo de análise, com base nos resultados de uma revisão sistemática, irá depender de diversos fatores, como: o número de estudos incluídos, desenhos epidemiológicos, características reportadas (homogeneidade que permita uma comparação), similaridade do desfecho a ser analisado, entre outros^{63, 70}. Neste contexto, as meta-análises são capazes de explorar as fontes de heterogeneidade entre estudos, identificando também os possíveis subgrupos relacionados aos fatores de interesse e fornecendo novas ideias para estudos futuros. Logo, uma conclusão com maior poder de precisão e veracidade, que não seria alcançada avaliando os estudos apenas de forma qualitativa individualizada e com julgamento subjetivo, pode ser obtida^{71, 77, 78}.

As meta-análises originam estimativas ou médias combinadas e ponderadas (medidas de efeito global ou final) a partir dos resultados individuais de cada estudo (medida de efeito individual), sendo realizada a representação visual desses

elementos pelo gráfico de floresta (*forest plot*)⁷⁹ (FIGURA 10). Estas análises, normalmente, realizam a comparação de duas tecnologias em saúde ou intervenções, sendo conhecidas como meta-análises de pares ou convencionais (*pairwise meta-analysis*). Outros métodos têm sido utilizados em decorrência de uma maior necessidade de comparações disponíveis para certas tecnologias em saúde, como as meta-análises em rede (*network meta-analysis*) e de comparações múltiplas (*multiple treatments meta-analysis*), por exemplo⁶².

Os resultados individuais de cada estudo são reportados como medidas de efeito, a exemplo do *odds ratio* (OR), risco relativo (RR) ou taxa de evento para desfechos dicotômicos. No gráfico de floresta, estes são visualizados como um quadrado cuja área reflete o tamanho amostral do estudo e seu peso dentro da meta-análise. As linhas horizontais que cortam esse quadrado representam o intervalo de confiança (IC) da medida de efeito, geralmente de 95%. Ao fim da meta-análise, a medida de efeito final (considerando o resultado de todos os estudos incluídos) é evidenciada por um losango ou diamante, cujas extremidades também simbolizam o IC de 95%. Em uma meta-análise comparativa tradicional (*pairwise meta-analysis*), em que se objetiva comparar os efeitos de duas intervenções, a confirmação da ausência ou presença de efeito terapêutico é interpretada através da linha vertical (linha da nulidade). Para variáveis dicotômicas, se o IC da medida de efeito global incluir o valor 1,0, significa que não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre os tratamentos. Do contrário, se o valor do efeito for <1 ou >1 , haverá favorecimento significativo da intervenção ou do controle para determinado desfecho^{77, 80, 81}.

FIGURA 10 - EXEMPLO DE GRÁFICO DE FLORESTA



FONTE: Adaptado de Impellizzeri e Bizzini (2012)⁸².

Em termos gerais, a fim de analisar o tamanho do efeito, as meta-análises podem ser realizadas em duas suposições diferentes: modelo de efeito fixo e modelo de efeito aleatório (randômico). Uma meta-análise de efeitos fixos se baseia no pressuposto de que todos os estudos possuem a mesma medida de efeito do tratamento, e que a diferença entre os resultados é proveniente de um erro aleatório. É mais utilizado em casos em que os resultados dos estudos possuem baixa variabilidade e possuem o mesmo desenho e metodologia. No entanto, quando os estudos que estão sendo combinados possuem heterogeneidade significativa, o modelo mais adequado a ser utilizado é o de efeitos aleatórios^{77, 80}.

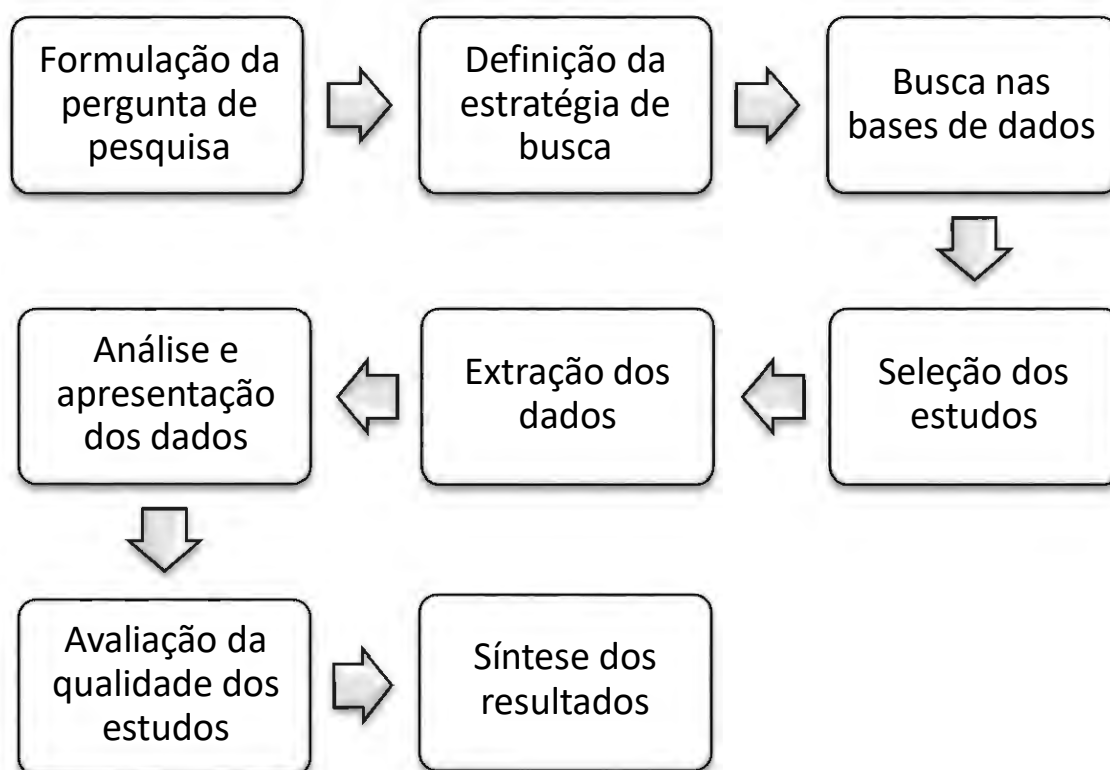
A heterogeneidade está relacionada diretamente com inconsistência presente entre os estudos, ou seja, a variabilidade entre populações, desfechos, desenhos de estudo. É importante qualificar e quantificar estas fontes de variabilidade para que não ocorra o comprometimento da meta-análise, visto que possuir uma dispersão de resultados pequena gera o fornecimento de maior grau de confiabilidade. Visto isso, para que essa magnitude e fontes de variação no tamanho dos efeitos possam ser identificadas, são realizados testes de heterogeneidade. Análises de sensibilidade – incluindo por exemplo a metaregressão e as análises de subgrupo, podem ser feitas para investigar com maior profundidade as fontes de variabilidade. Um dos testes mais

utilizados é o chamado I^2 , que utiliza o nível de inconsistência entre os resultados para calcular a heterogeneidade na meta-análise. Nele é mostrada a porcentagem dessa variabilidade (0% a 100%), sendo que, quanto mais alto o valor, maior a heterogeneidade. Outro teste utilizado é o Q^2 , do grupo *Cochrane*, sendo o teste qui-quadrado (χ^2), que avalia a magnitude da heterogeneidade por meio da soma em proporção das diferenças quadradas dos efeitos individuais e também do efeito agrupado dos estudos incluídos. Neste teste, quando o valor é inferior a 0,1, pode ser considerada presença de heterogeneidade estatística^{71, 81, 83, 84}.

4 MÉTODOS

Foi conduzida uma RS com o intuito de avaliar os desfechos de eficácia e segurança dos tratamentos para o xantelasma palpebral. Para execução desta RS foram adotadas as recomendações da Colaboração para revisões sistemáticas e meta-análises descritas em “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, The Cochrane Collaboration, 2019*” e PRISMA^{75,85}. Todas as etapas da revisão foram realizadas por dois revisores de maneira independente; casos de discrepâncias de informação foram resolvidos por um terceiro revisor durante as reuniões de consenso. Este trabalho possui protocolo registrado na plataforma PROSPERO (*register number*: CRD42020213682). Os dados brutos foram disponibilizados na plataforma *Open Science Framework* (OSF) (doi: 10.17605/OSF.IO/HWNFM). A FIGURA 11 ilustra as principais etapas descritas da revisão sistemática.

FIGURA 11 - PROCESSO COMUM CONDUZIDO PARA EXECUÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA



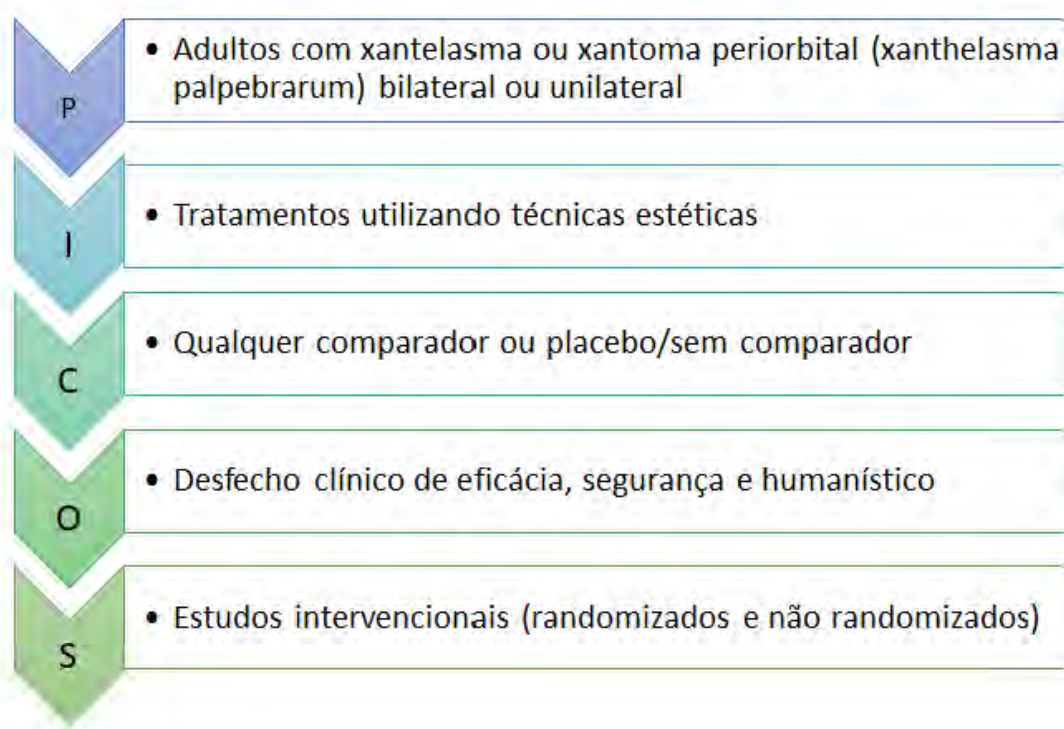
Fonte: O Autor (2021).

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INTERVENCIONAIS

4.1.1 Formulação da pergunta de pesquisa e estratégia de busca

A pergunta de pesquisa “Quais os tratamentos mais eficazes e seguros para o xanthelasma palpebrarum?” foi definida com base no acrônimo PICOS (FIGURA 12). Estratégias de busca foram construídas para as bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* (setembro/2020). Uma busca manual nas bases de dados a cerca do tema, e busca nas referências dos estudos foi realizada para atualização em abril de 2021. Os descritores da estratégia de busca foram adaptados de acordo com cada base de dados, sendo combinados entre si por meio de operadores booleanos (AND e OR), conforme demonstrado no APÊNDICE 1. Todos os estudos nesta etapa da pesquisa foram armazenados e removidas duplicatas no *software EndNote X9*.

FIGURA 12 - ACRÔNIMO PICOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS



FONTE: O autor (2021).

4.1.2 Seleção e triagem dos estudos

Após a busca nas bases de dados foi feita a triagem dos estudos (seleção por título e resumo) e a elegibilidade dos estudos incluídos na etapa anterior através de

leitura na íntegra. Foram incluídos estudos que cumprissem com os critérios estabelecidos pelo acrônimo PICOS. Foram excluídos registros publicados em caracteres não-Romanos.

Os estudos considerados elegíveis, ou seja, que se enquadrassem nos critérios elencados, foram incluídos para síntese qualitativa e quantitativa dos resultados.

4.1.3 Extração de dados e avaliação da qualidade

A extração dos dados foi feita por meio de planilhas pré-elaboradas no *Microsoft Excel*. As principais informações extraídas dos estudos incluíram: dados basais (autor, ano, desenho do estudo, tipo de tratamento, número de pacientes e lesões, idade, porcentagem de homens, localização do xantelasma, perfil lipídico, tratamentos prévios e posteriores à intervenção estética), características das intervenções (uso de anestesia, especificações dos tratamentos, tempo de acompanhamento e tratamento e número de sessões) e comparador quando disponível, resultados de eficácia (remoção da lesão e recorrência), humanístico (satisfação dos pacientes) e segurança (infecção, eritema, cicatriz, hiperpigmentação e hipopigmentação).

Para determinação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foram utilizadas as ferramentas Rob 2.0 (*A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*) e a ROBINS-I (*Risk of Bias in Non-randomized Studies*), baseando-se nos manuais disponibilizados pela *The Cochrane Collaboration* (2019) e considerando o desfecho primário de eficácia reportado em cada estudo (remoção da lesão ou clearance).

A primeira ferramenta foi utilizada para avaliar os ensaios clínicos randomizados, considerando os seguintes domínios: processo de randomização, desvios das intervenções, dados de resultados perdidos, medição do resultado e seleção do resultado relatado. Esses estudos foram avaliados em cada domínio pela estimativa de risco de viés, sendo ela a presença de risco baixo, moderado e alto. Já a segunda ferramenta, ROBINS-I, foi empregada para avaliação metodológica dos estudos clínicos não randomizados incluídos nesta revisão. Dessa forma, nesta ferramenta, foram analisados sete domínios: viés devido à confusão, viés na seleção dos participantes do estudo, viés de classificação das intervenções, viés devido à falta

de resultados, viés na medição dos resultados e viés na seleção do resultado relatado. Os estudos foram julgados em cada domínio de acordo, também, com uma estimativa de risco de viés, sendo ela: risco baixo, moderado, sério, crítico e não informado. Em ambas as ferramentas utilizadas foram respondidas perguntas referentes a cada domínio citado, chegando, ao final, em um risco de julgamento geral (viés geral/global).

4.1.4 Síntese dos resultados

Os resultados qualitativos foram apresentados em tabelas, de forma descritiva. Já os resultados quantitativos foram abreviados na forma de figuras e gráficos. Esses resultados foram então sintetizados e interpretados para possível discussão das intervenções terapêuticas mais eficazes e seguras para o tratamento do XP.

4.1.4.1 Meta-análise

O tratamento estatístico dos dados coletados foi realizado por meio de meta-análises de braço único utilizando o *software Comprehensive Meta Analysis v.2* (Biostat; Englewood, NJ).

Cinco meta-análises de braço único foram conduzidas para os desfechos de eficácia e outras cinco para os desfechos de segurança. Este modelo de análise estatística foi escolhido dado o desenho epidemiológico da maioria dos estudos incluídos (sem comparador/controle).

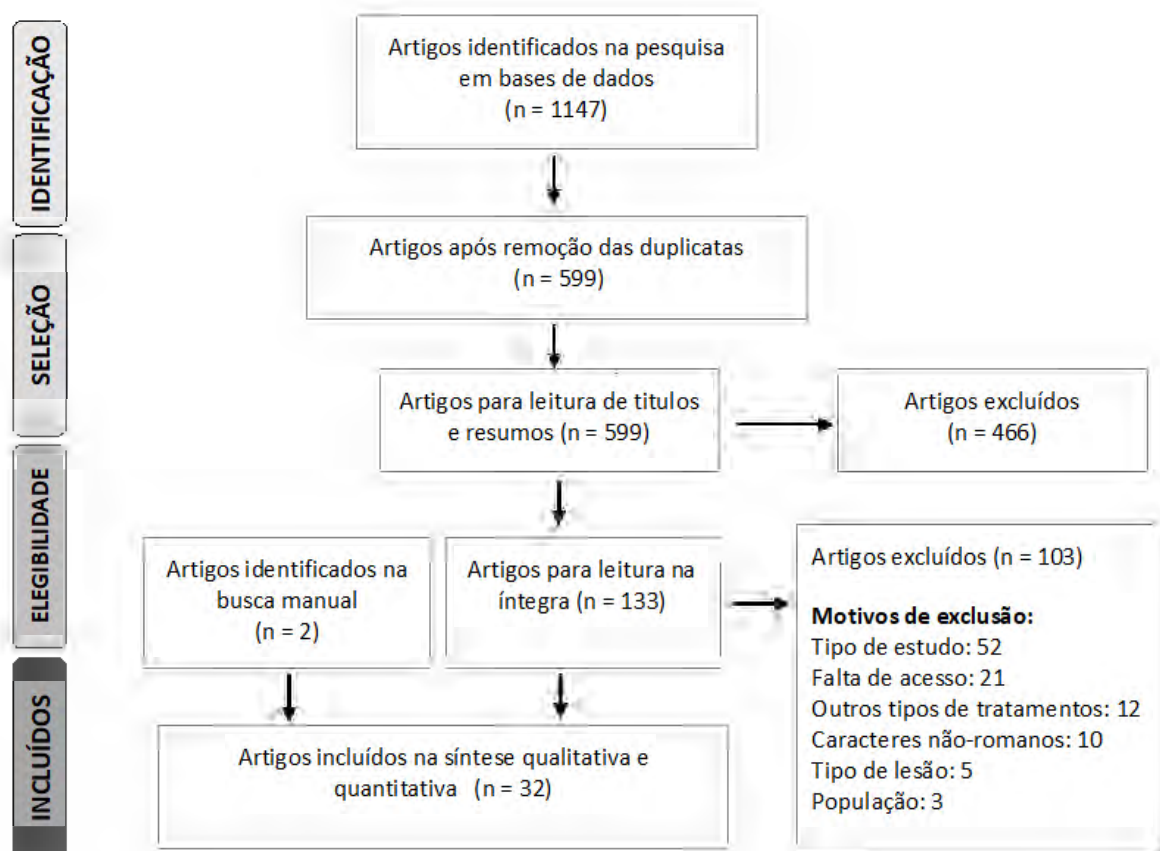
Foram calculadas as taxas de evento como medida de efeito, as quais estão apresentadas com limites inferiores e superiores do intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade entre estudos foi avaliada utilizando testes estatísticos do qui-quadrado e I^2 , sendo considerada significância quando $p < 0,05$ e alta em $I^2 > 75\%$ ⁸⁶. Sempre que possível, análises de subgrupo considerando o tipo de intervenção foram conduzidas para tentar explicar as fontes de heterogeneidade. Para isto, foi utilizado o teste nulo (bicaudal) e uma análise de modelo de efeito misto para identificar diferenças entre os estudos com diferentes resultados. Sendo, então, as diferenças consideradas estatisticamente significativas quando o valor de p foi inferior a 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Foram encontrados inicialmente 1147 artigos da pesquisa nas bases de dados e dois artigos pela busca manual. Após a remoção de duplicatas, 599 artigos foram incluídos para leitura de títulos e resumos, dos quais 135 estudos foram selecionados para leitura na íntegra (incluindo artigos encontrados pela busca manual). Na etapa de elegibilidade, então, foram incluídos 32 artigos para síntese qualitativa e quantitativa (ver FIGURA 13). As referências completas dos artigos incluídos nesta RS estão listadas no APÊNDICE 2 e aqueles excluídos juntamente com os motivos completos de exclusão estão no APÊNDICE 3.

FIGURA 13 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS (FLOWCHART PRISMA)

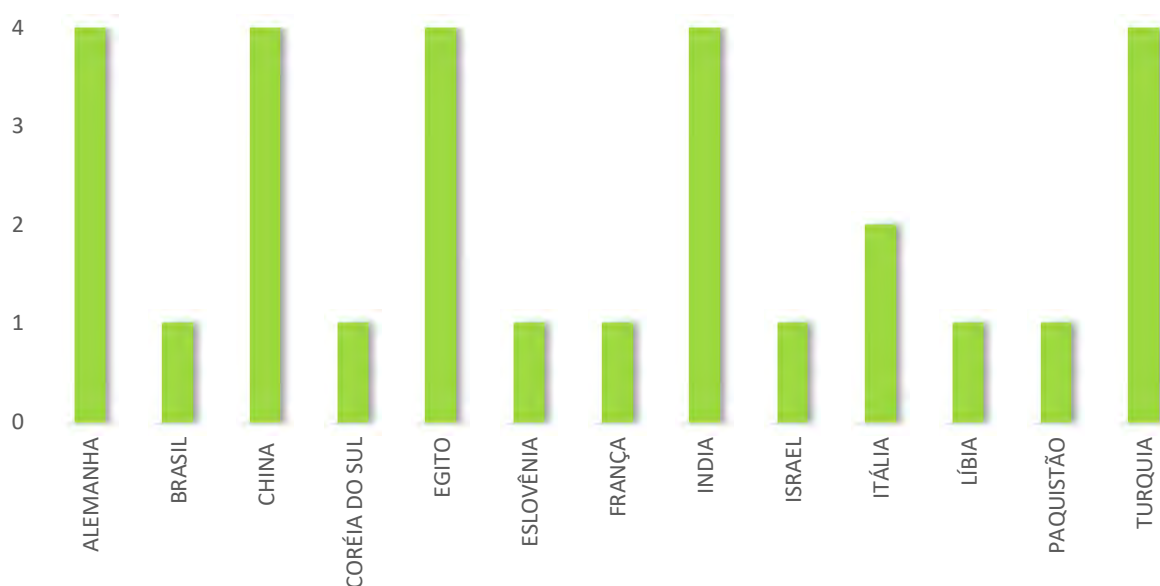


FONTE: O autor (2021).

5.1.1 Características dos estudos incluídos

Dos artigos incluídos para síntese qualitativa e quantitativa (n=32), a maioria consistiu em ensaios clínicos não randomizados (n=23; 71,87%), sendo apenas 9 estudos clínicos randomizados (28,13%), publicados entre 1984 e 2020. Nenhum desses estudos foi duplamente cegado, sendo muitos deles abertos (sem cegamento) (n=29, 90,62%) e o restante com cegamento único (n=3, 9,37%) (TABELA 2). A maioria dos estudos não relataram dados sobre conflitos de interesse entre os pesquisadores e financiamento, sendo que apenas o estudo de Wang et al. (2016)⁸⁷ teve financiamento para sua condução. Os estudos foram conduzidos em pelo menos 13 países diferentes, sendo eles representados no GRÁFICO 1.

GRÁFICO 1 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO NÚMERO DE ESTUDOS INCLUÍDOS POR PAÍS



FONTE: O autor (2021).

O número total de pacientes incluídos na revisão sistemática foi de 793, totalizando 1045 lesões de xantelasma entre os estudos que relataram este dado (n=22 estudos). A idade dos pacientes variou entre 18 e 81 anos. A média de homens incluída nos estudos foi de 22,53%, predominando, desta forma, a participação de pacientes mulheres (mais de 70%). Nenhum estudo utilizou placebo, sendo muitos deles sem nenhum comparador (n=17, 55,95%).

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

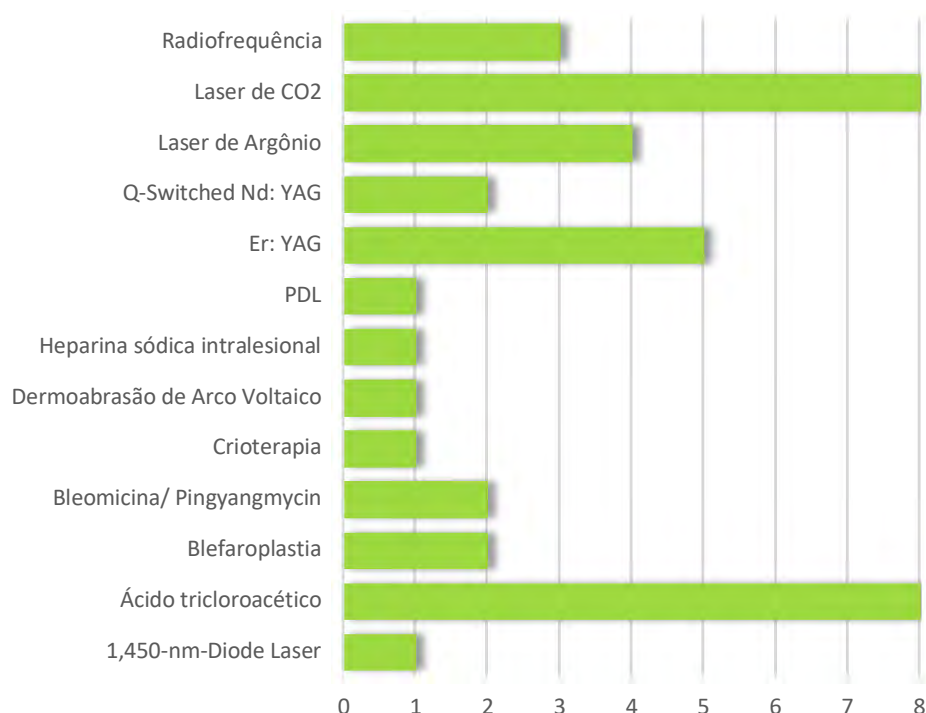
Autor, Ano	Conflito de interesse	Fundo de pesquisa	Desenho de estudo	País	Duplo cego	Duração do estudo
ABDELKADER, 2015	Nenhum	Nenhum	ECR	Egito	Não	15 meses
AL-KADY, 2020	Nenhum	Nenhum	ECNR	Egito	Não (<i>single</i>)	NR
BALEVI, 2016	Nenhum	Nenhum	ECR	Turquia	Não	12 meses
BASAR, 2004	NR	NR	ECNR	Turquia	Não (<i>single</i>)	NR
BORELLI, 2001	NR	NR	ECNR	Alemanha	Não	NR
CORRADINO, 2015	Nenhum	NR	ECNR	Itália	Não	NR
DINCER, 2010	Nenhum	NR	ECNR	NR	Não	NR
DRNOVSEK-OLUP, 1997	NR	NR	ECNR	Eslovênia	Não	NR
ESMAT, 2014	Nenhum	NR	ECR	Egito	Não (<i>single</i>)	NR
FUSADE, 2008	Nenhum	NR	ECNR	França	Não	NR
GOEL, 2015	NR	NR	ECNR	Índia	Não	6 meses
GARGOOM, 2018	NR	NR	ECNR	Líbia	Não	12 meses
GUNGOR, 2014	Nenhum	NR	ECR	Turquia	Não	NR
HAQUE, 2006	NR	NR	ECR	Índia	Não	NR
HINTSCHICH, 1995	NR	NR	ECNR	NR	Não	NR
KARSAI, 2010	Nenhum	NR	ECNR	Alemanha	Não	NR
KARSAI, 2009	Nenhum	NR	ECR	Alemanha	Não	NR
KOSE, 2013	Nenhum	Nenhum	ECNR	Turquia	Não	60 meses
LANDTHALER, 1984	NR	NR	ECNR	NR	NR	NR
LIN, 2019	Nenhum	NR	ECR	China	Não	17 meses
MOURAD, 2015	NR	NR	ECNR	Egito	Não	NR
NAHAS, 2009	Nenhum	NR	ECNR	Brasil	Não	26 meses
PARK, 2011	Nenhum	NR	ECNR	Coréia	Não	NR
RAULIN, 1999	NR	NR	ECNR	Alemanha	Não	8 meses
REDDY, 2016	Nenhum	Nenhum	ECR	Índia	Não	12 meses
REN, 2018	Nenhum	NR	ECNR	China	Não	11 meses
SCARANO, 2012	NR	NR	ECNR	Itália	Não	8 meses
SINGH, 2020	Nenhum	NR	ECNR	Índia	Não	NR
TAHIR, 2017	NR	NR	ECR	Paquistão	Não	6 meses
ULLMANN, 1993	NR	NR	ECNR	Israel	Não	NR
WANG, 2016	Nenhum	Sim	ECNR	China	Não	32 meses
YANG, 2013	Nenhum	NR	ECNR	China	Não	95 meses

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: NR - não relatado; ECR – estudo clínico randomizado; ECNR – estudo clínico não randomizado

Dos 32 estudos incluídos na revisão sistemática, alguns (n=8) traziam mais de uma modalidade terapêutica (GRÁFICO 2). O laser de CO₂, o ácido tricloroacético e o laser de Er:YAG foram as terapias mais utilizadas como intervenção.

GRÁFICO 2 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO NÚMERO DE ESTUDOS POR GRUPO DE TRATAMENTO



FONTE: O Autor (2021).

NOTA: CO₂: Dióxido de Carbono, Nd: YAG: Neodymium: Erbium:Yttrium-Aluminum-Garnet Laser, Er: YAG: Erbium:Yttrium-Aluminum-Garnet Laser, PDL: Pulsed Dye Laser.

O *follow-up* dos pacientes teve uma variação de 1-60 meses. No entanto, apenas quatros estudos^{54, 88-90} mostraram longo acompanhamento dos pacientes (mais de 18 meses), sendo o restante deles (n=28, 87,5%) em períodos mais curtos. De todas as lesões reportadas nos estudos, uma quantidade importante delas eram localizadas em ambos os olhos, ou seja, bilateralmente. Outras localizações também foram relatadas nos estudos (TABELA 3).

Dos 32 estudos incluídos, 12 (37,5%) não reportaram dado do perfil lipídico dos pacientes (TABELA 4). Dentro dos estudos que reportaram, um total de 50 pacientes (6,30%) apresentaram o perfil lipídico dentro da normalidade e 156 pacientes (16,67%) demonstraram algum tipo de alteração em exames laboratoriais.

Em relação a utilização de anestesia, algumas intervenções não utilizaram esse procedimento (n=7), outros fizeram o uso de algum tipo de aplicação anestésica previamente a intervenção (n=23) e os demais não reportaram a informação (n=2). Cerca de um terço dos estudos fez uso de algum tipo de tratamento prévio, seja na própria lesão ou tratamento farmacológico (n=10, 31,25%). Cinco estudos (15,62%) incluíram somente pacientes virgens de tratamento.

A maioria dos estudos (n=20, 62,5%) utilizou algum tipo de tratamento após a remoção das lesões, provavelmente para evitar um posterior agravamento de algum quadro adverso após a aplicação da terapia: pomada oftálmica, tópica, creme ou outros correlatos, como terapêutica pós procedimento.

As intervenções utilizando ácido tricloroacético apresentaram dosagens variáveis entre 30 e 100%. Os tratamentos a partir da aplicação de laser abordaram especificações exclusivas de cada equipamento, variando comprimento de onda, pulsação, energia, tamanho de *spot*, entre outras. Já em relação às demais intervenções intralesionais, como a heparina sódica, bleomicina, pingyangmycin, foram utilizadas as respectivas dosagens: 12500 U, USP 3.75 un/mL/USP 7.5 un/mL e 0,8 mg em 0,9% de NaCl (TABELA 3).

TABELA 3 - DADOS DAS INTERVENÇÕES DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor, ano	Tratamento	N pacientes (lesão)	% Sexo feminino	Idade	Localização (N de lesões)	Especificações (lasers)	Follow- up (meses)	Sessões (N)	Dosage m (%)
ABDELKADER, 2015	Laser de Argônio	20 (35)	55%	30 - 60	Bilateral (50), unilateral (15)	1 mm, 0.8–0.9 s, 600 to 800 mw	6	1	NA
	Laser de Er:YAG	20 (30)	60%			1.6 mm, 300 mJ, 1 Hz		1 ou mais	
AL-KADY, 2020	Laser Fracionado Ablativo de CO ₂	20 (40)	95%	NR	Bilateral (40)	10600 nm, 20-watt, 700 µs, 500 µm, 1-3 passos	1 - 3	3,4	NA
	Ácido tricloroacético					NA		4,65	50%
BALEVI, 2016	Laser de Er:YAG	30 (48)	73,3%	26 - 67	Unilateral (n=12), bilateral (n=18)	2940 nm, 200 -300 mJ/cm ² , 4Hz, <i>spot size</i> 2mm	6	1 (n=18), 2 (n=12), 3(n=14), 4(n=4)	NA
	Laser de QSNd:YAG	30 (54)	80%	23 - 66	Unilateral (n=6), bilateral (n=24)	1064 nm, 10 J/cm ² , 10 Hz, <i>spot size</i> 2 mm		1 (n=44), 2 (n=6), 3 (n=4), 4 (n=0)	
BASAR, 2004	Fotocoagulação a Laser de Argônio	24 (40)	58,4%	32 - 59	PS (28), PI (12)	514 nm, 500 micron, 0.1–0.2 s, 900 mW	8 - 16	1 - 4	NA
BORELLI, 2001	Laser de Er:YAG	15 (33)	66,7%	37 - 66	PS (16), PI (17)	300 mJ - 1200 mJ, 2 - 6 Hz	7 - 12	1	NA
CORRADINO, 2015	Laser de CO ₂	12 (NR)	NR	35 - 65	Bilateral, PS e PI (12)	20 Hz, 75 mJ, 1.5 W	2 - 12	2,9	NA
DINCER, 2010	Radiofrequência de Baixa Tensão (<i>Low-voltage radiofrequency</i>)	15 (NR)	80%	31 - 59	Bilateral (8), mais de uma lesão (11)	4.0-MHz, 2 - 3 energia	5	1,3	NA
DRNOVS, 1997	Laser de Er:YAG	8 (32)	NR	NR	NR	450–550 mJ, 2 - 10 Hz, 0.2 - 0.4 ms, 3–5 mm, 5–7 J/cm ² .	1 - 10	1	NA
DUWEB, 2018	Laser de CO ₂ Ultrapulsado	11 (21)	100%	32 - 56	PS (16), PI (5)	10600 nm; 100-200 Hz; 200- 400 µs, 1.0 mm	6	1	NA
ESMAT, 2014	Laser de CO ₂ Fracionado	20 (48)	80%	28 - 68	PS (34), PI (14)	10600 nm, 0.5 to 1.5 W	3	1	NA
	Laser de CO ₂ Superpulsado					20 W, 500 mm, 500 to 700 us, 1–3 passos		3 - 5	NA
FUSADE, 2008	1064-nm Q- switched Nd:YAG Laser	11 (38)	45,5%	42 - 70	PS (2), PI (4), ambas pálpebras (32)	2-mm, 10 Hz, 5–7 ns, 1064 nm, 4 and 8 J cm ⁻²	2	1	NA

Continua

Continuação

GOEL, 2015	Laser de CO ₂ Ultrapulsado	25 (NR)	72%	28 - 60	PS (16), PI (1), ambas pálpebras (8)	0.1–9.9 W, <300 ls, 0–100 HZ, 350–500 mj, 1 mm	1, 3 e 6	1 - 3	NA
	Ácido tricloroacético	25 (NR)	76%	26 - 69	PS (12), PI (2), ambas pálpebras (11)	NA		10 - 12	30%
GUNGOR, 2014	Ablação Laser Erbium:YAG	21 (NR)	95,3%	22 - 70	NR	2940 nm, <i>short pulse</i> , 200–300 mj, 4 Hz, 3 mm	1	1 - 2	NA
	Ácido tricloroacético					NA			70%
HAQUE, 2006	Ácido tricloroacético	17 (NR)			Bilateral (46), unilateral (5), ambas pálpebras (24), PS (20), ambos os cantos interno e externo (1)				50%
	Ácido tricloroacético	16 (NR)							70%
			49%	22 - 65		NA	NR	NR	
	Ácido tricloroacético	18 (NR)							100%
HINTSCHICH, 1995	Coagulação de Laser de Argônio	19 (48)	79%	24 - 81	PS (32), PI (16)	1000 pm, 250 - 500 mW	3 - 18	1 - 2	NA
KARSAI, 2010	<i>Pulsed Dye Laser</i>	20 (38)	100%	38 - 68	PSE (14), PIE (8), PSD (11), PID (5)	585 nm, 7 J/cm ² , 0.5 ms, 10 mm, 2 passos	1	5	NA
KARSAI, 2009	<i>Q-switched Nd:YAG Laser</i>	37 (57)	70,3%	32 - 75	PSE (32), PIE (15), PSD (17), PID (12)	1064nm, 6 J/cm ² , 5Hz, 6-ns, 4-mm	1	2	NA
		37 (19)				532nm, 2 J/cm ² , 5Hz, 6-ns, 4-mm			NA
KOSE, 2013	Blefaroplastia	16 (26)	75%	25 - 57	Bilateral (10), unilateral (6), canto medial das PS (26)	NA	6 - 60	NA	NA
LANDTHALER, 1984	Laser de Argônio	5 (NR)	NR	NR	NR	0.3 s, 2.6 W, 2 mm, 83 W/cm ² , 25 J/cm ²	12	NR	NA
LIN, 2019	Bleomicina	24 (44)	8,3%	34 - 65	PS (44), unilateral (4), bilateral (20)	NA	6 - 24	NR	USP 3.75 un/mL USP 7.5 un/mL
MOURAD, 2015	Ácido tricloroacético	6 (NR)	NR	NR	NR	NA	NR	5 - 6	35%
	Ácido tricloroacético	7 (NR)			NR	NA		4 - 6	50%
	Ácido tricloroacético	8 (NR)			NR	NA		3 - 4	70%
	Laser de CO ₂	9 (NR)			NR	7–12 J/cm ² , 4–8-mm, 0.4 s		1 - 2	NA
NAHAS, 2009	Ácido tricloroacético	24 (53)	91,7%	28 - 71	PS (12), PI (3), PS e PI (9)	NA	9 - 12	1 - 4	70%

Continua

Continuação

PARK, 2011	1,450-nm-Diode Laser	16 (NR)	62,5%	24 - 69	NR	1450 nm, 12 J/cm ² , 6 mm <i>spot size</i> , 20 - 30 ms	4 - 6	1 - 4	NA
RAULIN, 1999	Laser de CO ₂ Ultrapulsado	23 (52)	69,6%	32 - 70	PS (35), PI (17)	10600 nm, 250–500 mJ, 600–900 ms, 1.5–2.5 mm <i>spot size</i>	10	1	NA
REDDY, 2016	Radiofrequência Ácido tricloroacético	20 (NR)	90%	20 – 60	NR	1.6 amps, 3.8 MHz NA	1 1	NR	NA 30 - 70%
REN, 2018	Heparina Sódica Intralesional	15 (28)	86,7%	30 - 61	NR	NA	12	10 ou mais	12500 U
SCARANO, 2012	Dermoabrasão de Arco Voltaico	13 (26)	NR	NR	NR	NR	2	1	NA
SINGH, 2020	Radiofrequência e Sutura	45	91,3%	18 - 63	Bilateral (38), grau I (36), grau II (7), grau III (7).	Dupla frequência, 4.0-MHz, onda totalmente filtrada e retificada, 2 – 3 (energia); 5 - 0 (suturas)	6 - 12	1 (n=43), 2 (n=2)	NA
TAHIR, 2017	Ácido tricloroacético Crioterapia	40 (40) 40 (40)	77,5%	34 - 56	Bilateral (40)	NA NR	6	1 1 - 2	100% NA
ULLMANN, 1993	Laser de CO ₂	22 (52)	73%	36 - 63	Uma pálpebra (2), duas (14), três (2), quatro (4)	10600 nm, 3 - 5 W, 1mm <i>spot size</i>	15 - 54	1 - 2	NA
WANG, 2016	Pingyangmycin Intralesional	12 (21)	75%	30 - 59	Bilateral PS (12), PSE (4), Bilateral PS e PI (4), PSD (1)	NA	7 - 36	1 - 2	8 mg em 0.9% NaCl*
YANG, 2013	Blefaroplastia	16 (32)	NR	41 - 68	Bilateral (32)	NA	3 - 12	1	NA

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: N – número; NA – não aplicável; NR – não relatado; PS – Pálpebra superior; PI – pálpebra inferior; PSE: pálpebra superior esquerda; PSD: pálpebra superior direita; PIE: pálpebra inferior esquerda; PID: pálpebra inferior direita; Nd:YAG - Neodímio – Ítrio Alumínio Granada; QS - Q-Switched; Er:YAG - Érbio – Ítrio Alumínio Granada; CO₂ – Dióxido de carbono;

TABELA 4 - DADOS DE EXAMES LABORATORIAIS, TRATAMENTOS E USO DE ANESTESIA COLETADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor, ano	Pacientes (N)	Resultados de exames laboratoriais (N de pacientes)	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Anestesia
ABDEKADER, 2015	20 20	NR	NR	Pomada oftálmica (antibiótico-esteróide) (12/12h, 2 semanas)	Lidocaína HCl 2%
AL-KADY, 2020	20	Hipertrigliceridemia (n=8), hipercolesterolemia (n=9)	NR	Fórmula de antibiótico tópico	NR
BALEVI, 2016	30	Hiperlipidemia (n=0)	Excisão cirúrgica (n=5), ácido retinoide tópico (n=4), eletrocauterização (n=6)	Partículas vaporizadas foram aspiradas (Acuevac®), creme tópico de Triticum Vulgare	Prilocaína intradermal
	30	Hiperlipidemia (n=13)	Nenhum tratamento (n=30)		
BASAR, 2004	24	NR	NR	NR	Cloridrato de oxibuprocaina 0.45%
BORELLI, 2001	15	Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (n=4)	Excisão cirúrgica (n=2), Laser de argônio (n=2), Tratamento para dislipidemia (n=4)	Pomada contendo ácido-fusídico e compressa com emulsão de petrolato	Xilocaína® 1% com epinefrina
CORRADINO, 2015	12	Dislipidemias familiar (n=2), 221.9 (média de colesterol)	Estatinas (n=2)	Antibiótico e protetor solar	EMLA (2.5 % lidocaine, 2.5% prilocaine)
DINCER, 2010	15	Altos níveis de colesterol (n=5)	Fármacos antihiperlipidêmicos (n=5)	Creme de ácido fusídico e creme de Triticum vulgare com éter monometílico de etilenoglicol	Lidocaína com prilocaína
DRNOVS, 1997	8	NR	NR	Dipropionato de betametasona e pomada de sulfato de gentamicina	Em alguns casos Xylocaína® 1% (injeção subcutânea)
DUWEB, 2018	11	Normal (n=11)	NR	Creme de ácido fusídico	Lignocaína 1%
ESMAT, 2014	20	Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (18)	Excisão cirúrgica (n = 3)	Terapia com antibiótico sistêmico	Creme de lidocaína 5%, lidocaína com epinefrina 1% (n=5)
FUSADE, 2008	11	Aumentado (> 2 g L-1) (n= 6), normal (n=4)	Tratamento antihiperlipidêmico (n=2)	Petrolato estéril	Lidocaína com adrenalina 1%
GOEL, 2015	25 25	CT: 201.51, HDL: 44.18, LDL: 110.52, TG: 128.20 (médias)	Antibiótico	Creme antibiótico e vaselina	Lignocaína 2% com 1:100000 de adrenalina
				Nenhum	None
GUNGOR, 2014	21	NR	NR	Pomada antiséptica	Proparacaína (Alcain)

Continua

Continuação

HAQUE, 2006	<u>17</u> <u>16</u> 18	TG ligeiramente elevado (n=1), Colesterol ligeiramente elevado (n=1)	Tratamento de diabetes (n = 1)	Nenhum	Nenhuma
HINTSCHICH, 1995	19	NR	NR	Pomada oftálmica de antibiótico-esteróide	Mepivacain 1 %
KARSAI, 2010	20	NR	Nenhuma cirurgia à laser há 12 semanas (n = 20)	NR	Nenhuma
KARSAI, 2009	<u>37</u> 37	NR	Nenhum tratamento há 12 semanas (n = 37)	Pomada antibiótica	Nenhuma
KOSE, 2013	16	NR	NR	Pomada oftálmica	Solução de lidocaína 2% com 1/100,000 de adrenalina
LANDTHALER, 1984	5	NR	NR	NR	NR
LIN, 2019	24	NR	Sem tratamentos prévios (n=24)	NR	NR
MOURAD, 2015	6	CT normal (n=1), CT alto(n=5), LDL normal (n=1), LDL alta (n=2), LDL muito alta (n=3), TG normal (n=2), HDL normal (n=6)	NR	NR	Nenhuma
	7	CT normal (n=4), CT alto (n=3), LDL normal (n=4), LDL alto (n=3), TG normal (n=7), HDL normal (n=7)			Nenhuma
	8	CT normal (n=6), CT alto (n=2), LDL normal (n=6), LDL alta (n=2), TG normal (n=8), HDL normal (n=8)			Nenhuma
	9	CT normal (n=5), CT alto (n=4), LDL normal (n=6), LDL alta (n=2), LDL muito alta (n=1), TG (n=9), HDL normal (n=9)			Lidocaína 1%
NAHAS, 2009	24	NR	Nenhum tratamento	Epítezan®	Tetracaína 1%, Lidocaína com 1% de adrenalina
PARK, 2011	16	Colesterol alto (n = 5), Normal (n = 6), Não checado (n = 5)	NR	NR	Lidocaína 2.5% e prilocaína 2.5%
RAULIN, 1999	23	Normal (n=8), anormal (n=8), desconhecido (n=7), hiperlipidemia (n=2), hipercolesterolemia tipo IIa (n=6), baixo HDL (n=11), lipoproteína alta (n=4)	Excisão cirúrgica (n = 1), dye laser (n = 5)	Vaselina e anti-inflamatório oftálmico, compressas de chá preto frias, pomada antibiótica de 6 a 9 dias	Cloridrato de lidocaína 1%
REDDY, 2016	20	NR	NR	Ácido fusídico 2%	NR
REN, 2018	15	Dislipidemia (n=4)	NR	NR	NR

Continua

Continuação

SCARANO, 2012	13	NR	NR	Vaselina e anti-inflamatório oftálmico, pomada antibiótica tópica de 6 a 9 dias	Articaine® (<i>Ubistesin</i> 4%) com epinefrina 1:100.000
SINGH, 2020	45	Hiperlipidemia (n=4)	Nenhum tratamento na lesão (n=45), Tratamento para hiperlipidemia (n=6)	Creme antibiótico	Xylocaína® com adrenalina 2%
TAHIR, 2017	40 40	Glicose alta (n=7), Colesterol alto (n=9), TSH algo (n=2)	Sem tratamentos prévios (n=40)	NR	NR
ULLMANN, 1993	22	Hiperlipidemia (n=2)	NR	NR	Cloridrato de lidocaína 2% com epinefrina 1:100000
WANG, 2016	12	Dislipidemia (n=3), Normal (n=5), TG alto (n=2), Baixo HDL-C (n=1), CT e Lp-a altos (n=1)	NR	Nenhum	NR
YANG, 2013	16	NR	NR	NR	1 % xylocaine with 1:100,000 epinephrine

FONTE: O Autor (2021).

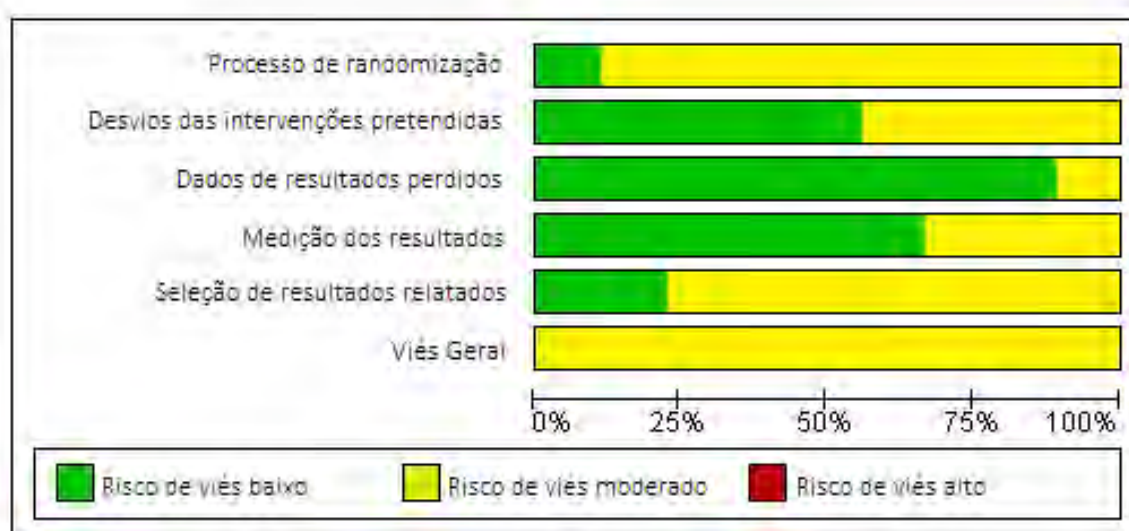
NOTA: N – número; NR – não relatado; CT – colesterol total; HDL - lipoproteínas de baixa densidade; LDL – lipoproteínas de alta densidade; TG – triglicerídeos; Lp-a – Lipoproteína A; TSH – hormônio tireoestimulante.

5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

5.2.1 Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos randomizados

Para os ensaios clínicos randomizados, utilizando a ferramenta RoB 2.0 para o desfecho primário de eficácia (remoção da lesão ou clearance), foi possível realizar a elaboração do gráfico de risco de viés destes estudos (FIGURA 14). A avaliação completa do risco de viés para cada estudo está representada na FIGURA 15.

FIGURA 14 - AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS



FONTE: O Autor (2021).

FIGURA 15 - AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

	A	B	C	D	E	F
Abdelkader, 2015	+	+	+	+	+	+
Balevi, 2016	+	+	+	+	+	+
Esmat, 2014	+	+	+	+	+	+
Gungor, 2014	+	+	+	+	+	+
Haque, 2006	+	+	+	+	+	+
Karsai, 2009	+	+	+	+	+	+
Lin, 2019	+	+	+	+	+	+
Reddy, 2016	+	+	+	+	+	+
Tahir, 2017	+	+	+	+	+	+

FONTE: O Autor (2021).

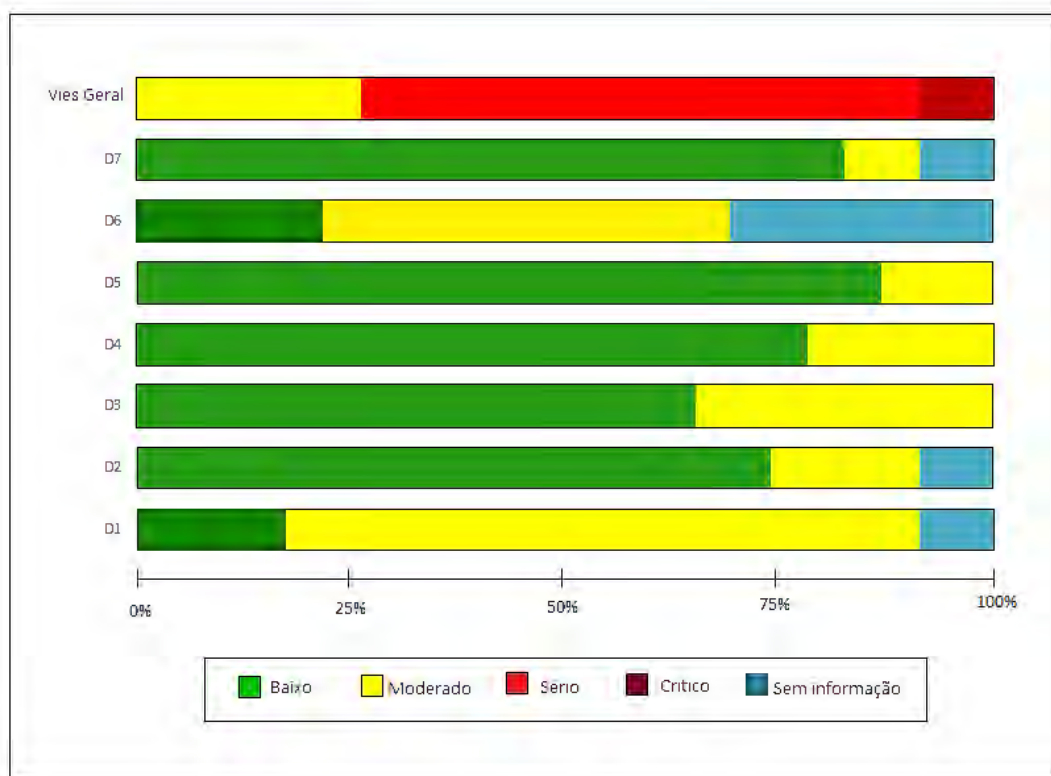
NOTA: (A) – Processo de randomização; (B) desvios das intenções pretendidas; (C) dados de resultados perdidos; (D) – medição dos resultados; (E) – seleção de resultados relatados e (F) – viés geral; (círculo verde) – cumpriram o quesito do domínio; (círculo amarelo) - não foram encontradas referências ou não foram claras para um determinado domínio.

O viés global foi considerado como moderado para os estudos. Somente um estudo (11,11%) foi considerado como de viés baixo para o processo de randomização. O domínio “seleção de resultados esperados” apresentou uma quantidade grande de estudos com risco de viés incerto. Apesar de a maioria dos estudos ser aberta (sem cegamento), o domínio de desvio das intenções pretendidas foi julgado como de viés baixo a moderado, considerando a dificuldade de cegamento destes tipos de procedimento para remoção da lesão e que todos os desfechos são objetivos. Da mesma forma, 66,67% dos estudos foi julgada com risco de viés baixo para o domínio de medição dos resultados (sem subjetividade de desfecho). Muitos estudos não apresentaram dados sobre financiamento e conflitos de interesse, porém, dentro dos que reportaram nenhum declarou conflitos de interesses entre os pesquisadores ou possuíam financiamentos ou patrocinadores. A pontuação completa dos estudos está presente no APÊNDICE 4.

5.2.2 Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos não randomizados

Para os estudos clínicos não randomizados, utilizando a ferramenta ROBINS-I e considerando os desfechos primários de eficácia, foi possível realizar a elaboração do gráfico de risco de viés destes estudos (FIGURA 16). A avaliação completa do risco de viés para cada estudo está representada na FIGURA 17.

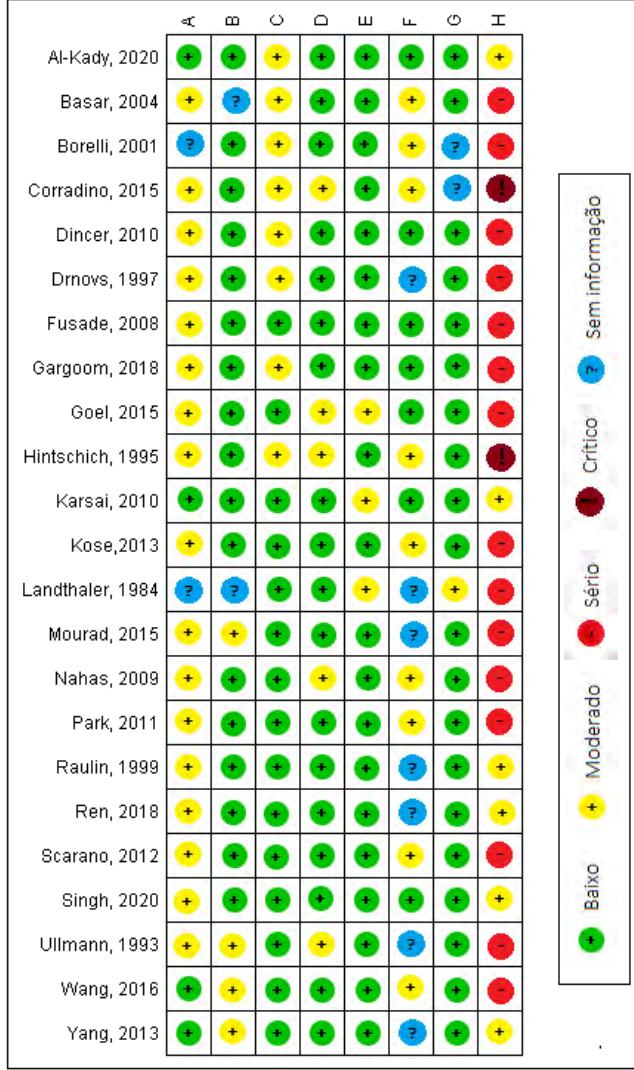
FIGURA 16 - AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE DOS ENSAIOS CLÍNICOS NÃO RANDOMIZADOS



FONTE: O Autor (2021).

NOTA: (D1) – Risco de viés devido à confusão; (D2) – Risco de viés na seleção dos participantes do estudo; (D3) – Risco de viés na classificação das intervenções; (D4) – Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (D5) – Risco de parcialidade devido à falta de dados; (D6) – Risco de viés na medição dos resultados; (D7) – Risco de viés na seleção do resultado relatado;

FIGURA 17 - AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ENSAIOS CLÍNICOS NÃO RANDOMIZADOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA



FONTE: O Autor (2021).

NOTA: (A) – Risco de viés devido à confusão; (B) – Risco de viés na seleção dos participantes do estudo; (C) – Risco de viés na classificação das intervenções; (D) – Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (E) – Risco de parcialidade devido à falta de dados; (F) – Risco de viés na medição dos resultados; (G) – Risco de viés na seleção do resultado relatado; (H) – Risco de viés geral.

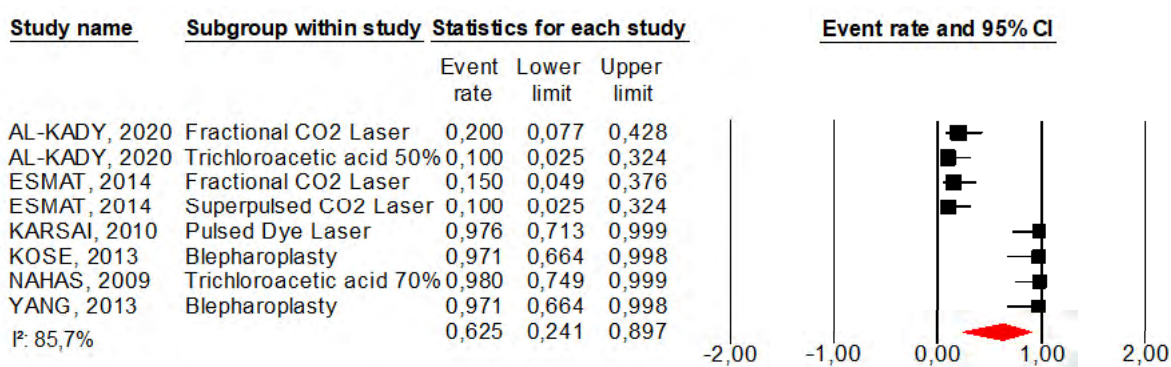
O viés global foi considerado sério para a maioria dos estudos (65,2%), tendo dois estudos risco crítico (8,7%) e seis risco moderado (26,1%). Apenas quatro estudos (17,4%) apresentaram risco baixo para o domínio “risco de viés devido à confusão”. O domínio “risco de viés na medição de resultados” apresentou uma quantidade considerável de estudos sem informação para julgamento (30,43%) e julgamento incerto (47,8%). O domínio “risco de viés devido a desvios das intenções pretendidas” apresentou julgamento de viés baixo a moderado, apesar de grande parte dos estudos não ser cega, pois foi considerada a limitação de cegamento destes tipos de procedimentos para remoção da lesão e que todos os desfechos são objetivos. Apenas um destes estudos apresentou financiamento, no entanto, não sendo considerado conflito de interesse segundo os autores. A pontuação completa dos estudos está presente no APÊNDICE 5.

5.3 META-ANÁLISES

5.3.1 Meta-análises do desfecho humanístico e de eficácia

Para o desfecho humanístico foi realizada uma meta-análise do desfecho de (i) satisfação do paciente, incluindo oito modalidades terapêuticas de seis estudos diferentes (FIGURA 18), cuja taxa de sucesso global foi de 62,5% (IC 95% 24,1-89,7%; $I^2 = 85,7\%$).

FIGURA 18 - FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DO DESFECHO DE SATISFAÇÃO DOS PACIENTES



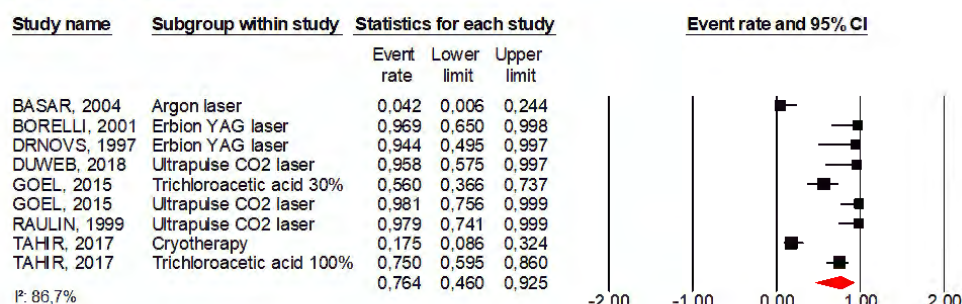
FONTE: O autor (2021)

As terapias utilizando PDL, blefaroplastia e ácido tricloroacético à maior concentração (70%) foram as que apresentaram respostas mais favoráveis, sendo este último o tratamento com maior taxa de satisfação reportada pelos pacientes (98%; 74,9-99,9%). Por outro lado, o laser de CO₂ superpulsado e o ácido tricloroacético em menores concentrações (50%) estiveram relacionados a menores taxas de satisfação (ambos em 10%; 2,5-32,4%).

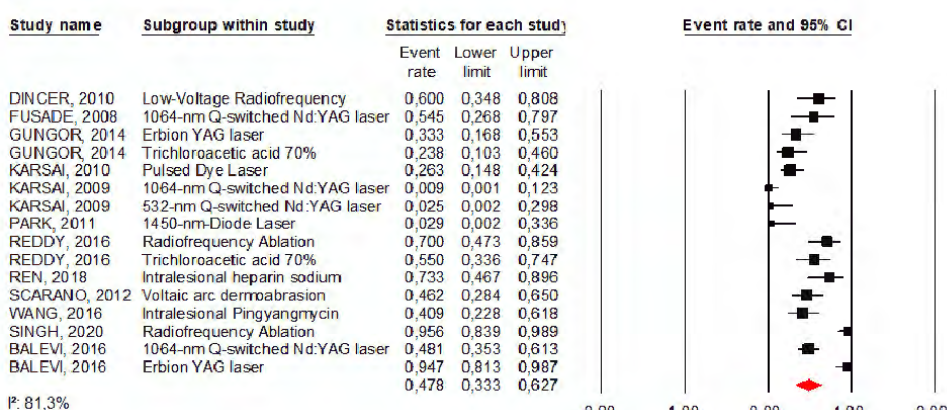
Foi possível construir quatro meta-análises para os principais desfechos de eficácia reportados: (i) CR: remoção completa da lesão, (ii) clearance > 75%, (iii) clearance 50-75% e (iv) recorrência da lesão. Na FIGURA 19 são apresentadas as meta-análises referentes aos desfechos de CR (a), clearance > 75% (b) e clearance entre 50-75% (c).

FIGURA 19 - FOREST PLOT DAS META-ANÁLISES DE EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS PARA XP

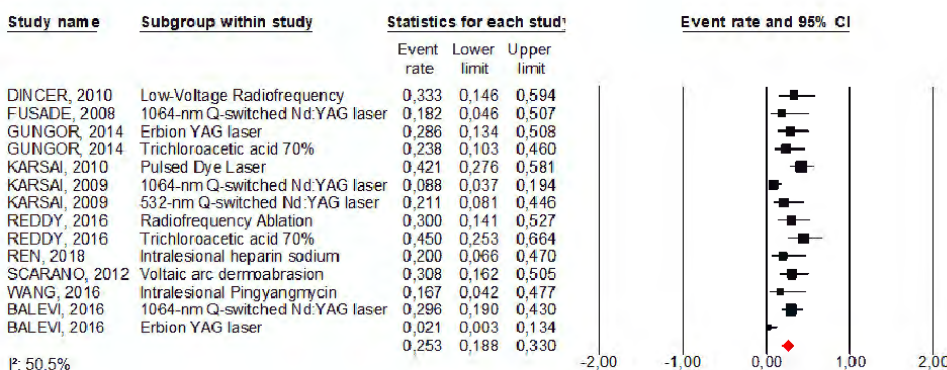
a) CR (overall meta-analysis)



b) Clearance > 75% (overall meta-analysis)



c) Clearance 50 - 75% (overall meta-analysis)



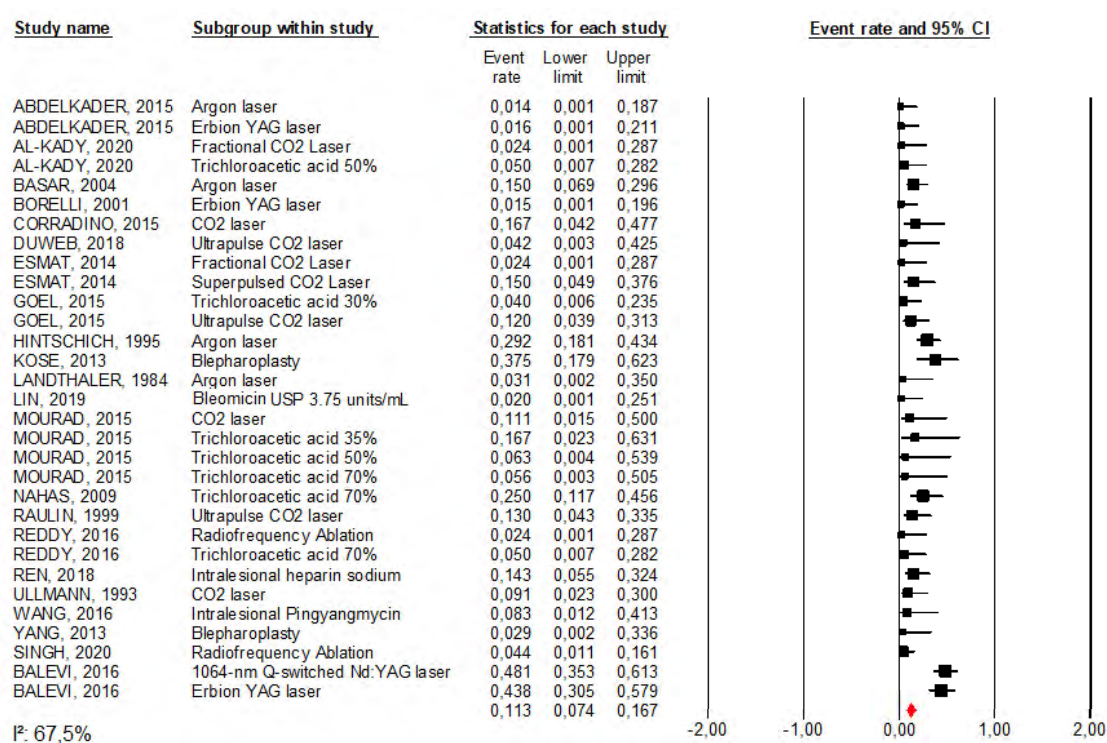
FONTE: O autor (2021).

Na análise dos estudos incluídos para o primeiro desfecho (FIGURA 19a), que avalia a completa remoção da lesão de XP, foram incluídos sete estudos com nove tipos de tratamentos. A taxa de sucesso global dessa análise foi de 76,4% (IC 95% 46-92,5%) A heterogeneidade entre estudos foi considerada elevada ($I^2 = 86,7\%$). As terapias com os melhores resultados foram laser Er:YAG (taxa de evento 95,8%; 75,6%-99,4%) e o laser de CO₂ ultrapulsado (97,4%; 88,3%-99,5%), de acordo com as análises de subgrupo por tipo de intervenção (ver APÊNDICE 06).

Em relação ao clearance > 75%, as terapias que obtiveram melhores resultados foram da ablação por radiofrequência (86,9%; 43,1-98,3%) e do laser Er:YAG (74,2%; 7,9-99,0%), de acordo com as análises de subgrupo por tipo de intervenção (ver APÊNDICE 06). Para este desfecho as terapias analisadas (n=16) resultaram numa taxa de sucesso global de 47,8% (IC 95% 33,3-62,7%; também com uma elevada heterogeneidade com $I^2=81,3\%$) – ver FIGURA 19b. Já no desfecho de clearance de 50-75% (FIGURA 19c) não houve grande favorecimento de resposta para nenhuma das 14 terapias consideradas (n=10 estudos) que resultaram numa faixa de sucesso global de 25,3% (IC 95%; 18,8-33,0%; $I^2: 50,5\%$).

Poucos tratamentos foram associados à recorrência das lesões (n=22 estudos), com uma taxa global baixa, de 11,3% (IC 95% 7,4-16,7%; $I^2: 67,5\%$) – ver FIGURA 20. As intervenções que apresentaram maiores taxas de recorrência na lesão após o tratamento foram, respectivamente: Q-switched Nd:YAG laser - 1064 nm (48,1%;35,3-61,3%), ácido tricloroacético 35% (16,7%; 2,3-63,1) e blefaroplastia (15,4%; 1,0-76,2%), de acordo com as análises de subgrupo por tipo de intervenção (ver APÊNDICE 06).

FIGURA 20 - FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DO DESFECHO DE RECORRÊNCIA DOS TRATAMENTOS PARA XP



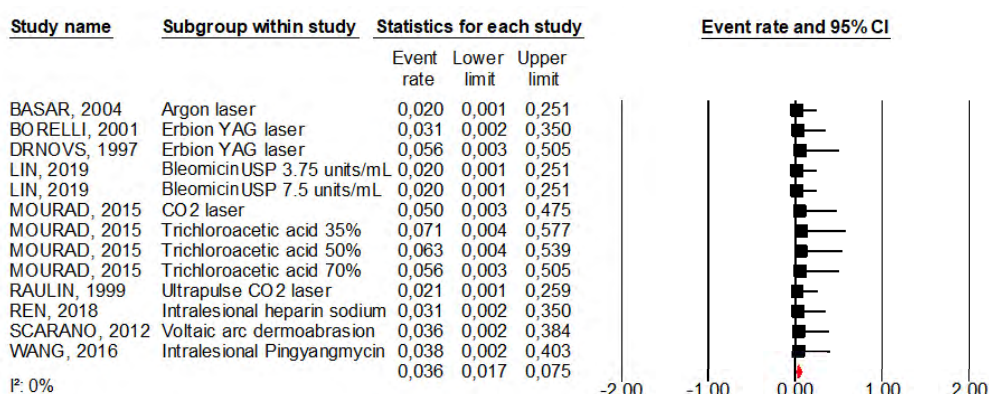
FONTE: O autor (2021).

5.2.2 Meta-análises de segurança

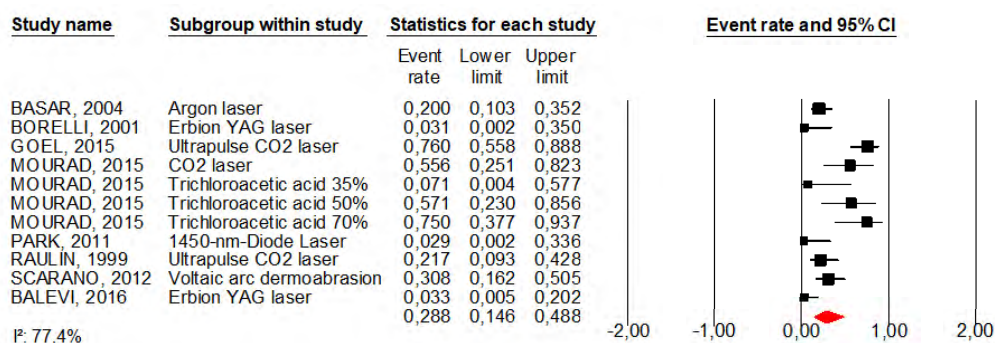
Para os principais desfechos de segurança foram construídas cinco meta-análises: (i) infecção, (ii) hiperpigmentação, (iii) hipopigmentação, (iv) eritema e (v) cicatriz (FIGURA 21 – FIGURA 24).

FIGURA 21 - FOREST PLOT DAS META-ANÁLISES DOS DESFECHOS DE INFECÇÃO E ERITEMA DOS TRATAMENTOS PARA XP

a) Infecção



b) Eritema



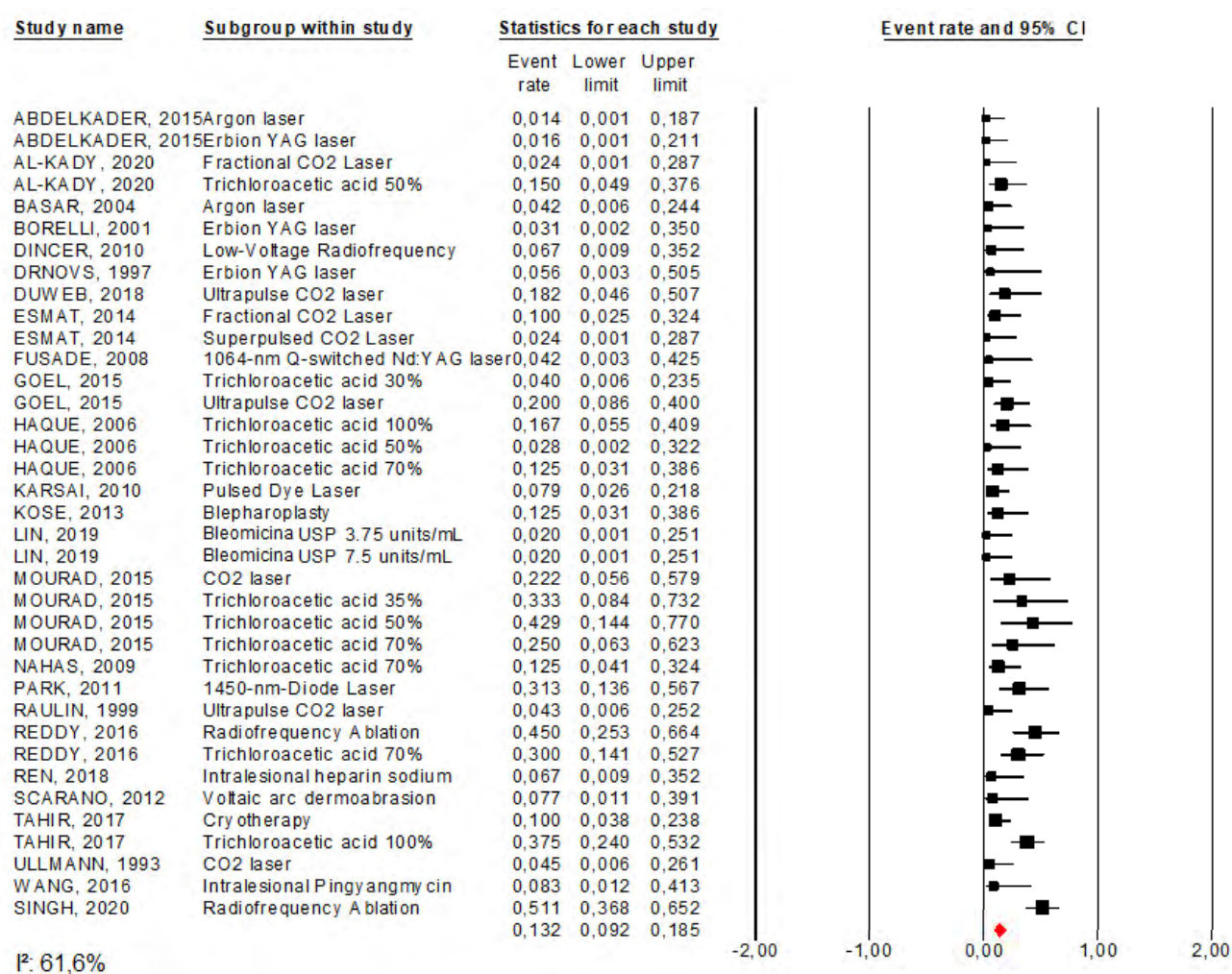
FONTE: O autor (2021).

A FIGURA 21 mostra as meta-análises de segurança dos desfechos de infecção e eritema. No primeiro (FIGURA 21a), foi possível avaliar 13 modalidades terapêuticas (n=9 estudos) com uma taxa de evento global de 3,6% (IC 95% 1,7-7,5%; I²: 0%). Neste desfecho, a terapia que está potencialmente mais associada à incidência de infecção, sendo ela indiretamente proporcional às suas concentrações, é o ácido tricloroacético 35% (7,1%; 0,4-57,7%), 50% (6,3%; 0,4-53,9%) e 70% (5,6%; 0,3-50,5%) segundo Mourad et al. (2015)⁹¹.

Já para o desfecho de eritema (FIGURA 21b), a meta-análise incluiu 11 modalidades terapêuticas de oito estudos distintos, apresentando taxa de evento global de 28,8% (IC 95% 14,6-48,8%; I^2 : 77,4%). Os tratamentos com maiores valores foram, respectivamente: ácido tricloroacético 70% (75%; 37,7-93,7%) e laser de CO₂ ultrapulsado (48,6%; 8,0-91,1%), de acordo com as análises de subgrupo para cada intervenção (ver APÊNDICE 07).

A meta-análise para o desfecho de hiperpigmentação (n=37 modalidades e n=25 estudos) apresentou taxa de evento global de 13,2% (IC 95% 9,2-18,5%; I^2 : 61,6%). Já para o desfecho de hipopigmentação (n=28 modalidades e n=18 estudos), a taxa de evento foi de 16,6% (IC 95% 10,5-25,1%; I^2 : 72,3%). Ver FIGURA 22 e FIGURA 23, respectivamente.

FIGURA 22 - FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DOS DESFECHO DE HIPERPIGMENTAÇÃO DOS TRATAMENTOS PARA XP

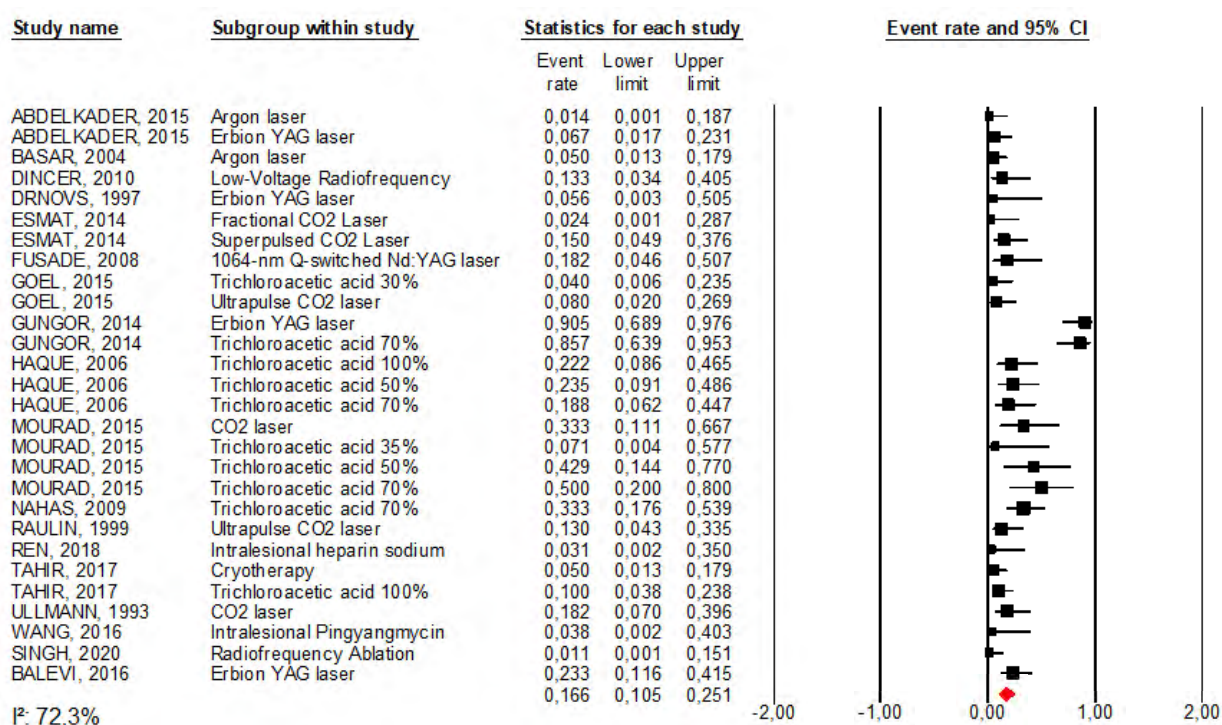


FONTE: O autor (2021).

O estudo de Mourad et al. (2015)⁹¹ apresentou taxa expressiva de eventos em ambos os desfechos, tanto para hiperpigmentação quando para hipopigmentação. Este estudo avaliou quatro diferentes terapias, a de laser de CO₂ e ácido tricloroacético nas concentrações de 30, 50 e 70% com valores de 22,2% (5,6-57,9%), 33,3% (8,4-73,2%), 42,9% (14,4-77,0%) e 25% (6,3-62,3%), respectivamente, para o desfecho de hiperpigmentação da região tratada. Já para o desfecho de hipopigmentação, o estudo mostrou os seguintes valores para essas terapias, respectivamente: 33,3% (11,1-66,7%), 7,1% (0,4-57,5%), 42,9% (14,4-77,0%) e 50% (20,0-80,0%).

No entanto, analisando os subgrupos, a intervenção que mais apresentou hipopigmentação foi o ácido tricloroacético 70% (47,3%; 19,4-77,0%). Em se tratando especificamente do desfecho de hiperpigmentação, a intervenção utilizando a técnica de radiofrequência (ablativa e com uso de sutura) se mostrou com taxa de evento bastante pronunciada (49,2%; 37,3-61,2%), seguida da terapia utilizando ácido tricloroacético 35% (33,3%; 8,4-73,2%) e 1450-nm-*Diode Laser* (31,3%; 13,6-56,7%), de acordo com as análises de subgrupo - ver APÊNDICE 07.

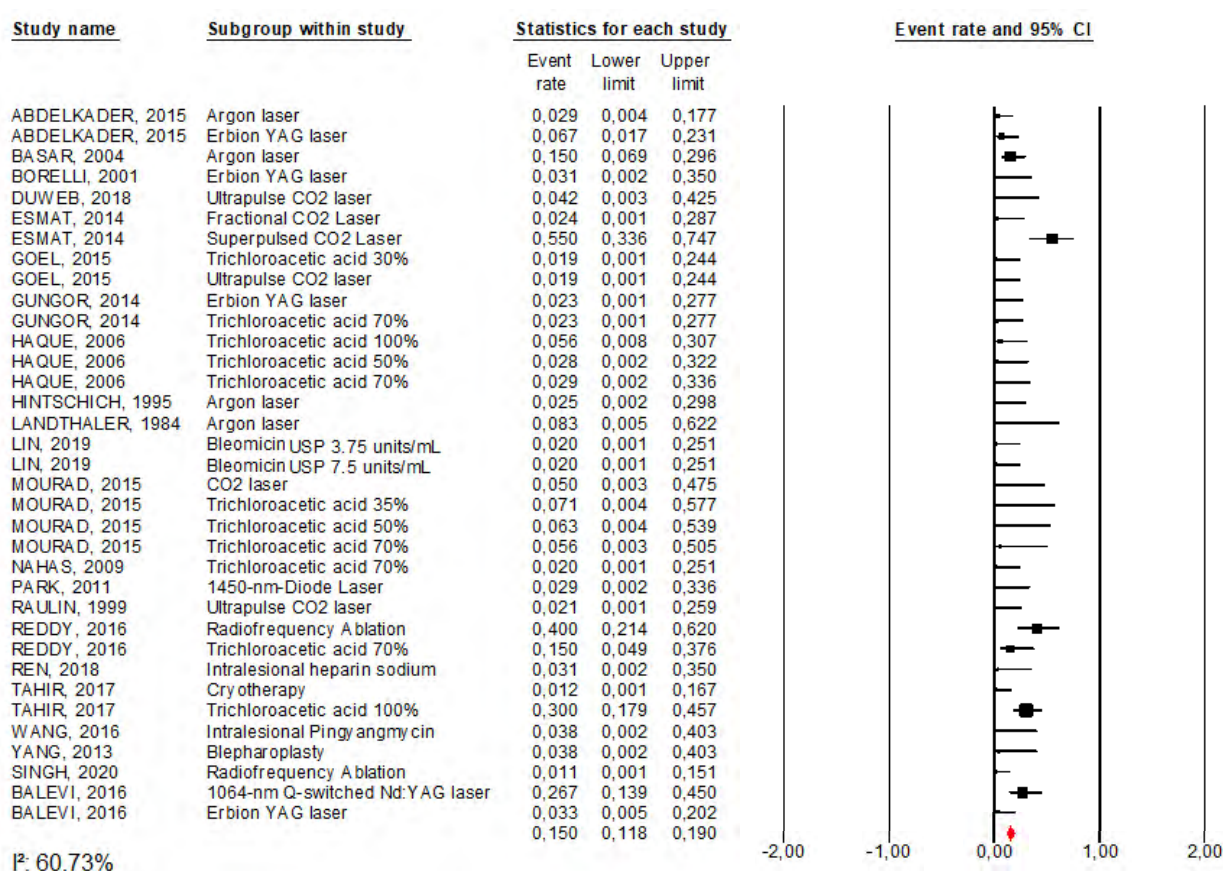
FIGURA 23 - FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DO DESFECHO DE HIPOPIGMENTAÇÃO DOS TRATAMENTOS PARA XP



FONTE: O autor (2021).

Em relação à meta-análise de segurança para o desfecho de cicatriz (FIGURA 24), foram analisados 22 estudos englobando 35 tratamentos que resultaram em uma taxa de evento de 15% (IC 95% 11,8-19,0%; I^2 : 60,7%). As terapias que estão potencialmente mais associadas à presença de cicatriz são laser de CO₂ superpulsado (55%; 33,6-74,7%) e a radiofrequência (31,2%; 16,2-51,6%), de acordo com as análises de subgrupos para cada intervenção (ver APÊNDICE 07).

FIGURA 24 - FOREST PLOT DA META-ANÁLISE DO DESFECHO DE CICATRIZ DOS TRATAMENTOS PARA XP



FONTE: O autor (2021).

Análises de subgrupo de acordo com os tipos de intervenção foram realizadas para todas as meta-análises de eficácia e segurança, considerando que as heterogeneidades entre estudos foram, na maioria dos casos, elevadas (>75%). Esse tipo de análise não reduziu significativamente a heterogeneidade, que se manteve moderada-alta em todos os casos, provavelmente porque ela advém de uma combinação de fatores, incluindo: diferenças nos desenhos dos estudos, tipos de

intervenção e como são aplicadas ao paciente, origem do estudo (país), pequenas diferenças nos tipos de lesão e características basais dos pacientes.

A TABELA 5 sumariza as médias das taxas de evento das meta-análises de eficácia e de segurança para todos os grupos de tratamentos, permitindo uma visualização dos resultados encontrados nas principais modalidades terapêuticas. Os resultados referentes às intervenções radiofrequência, laser Nd:YAG e CO₂ foram agrupados, não sendo considerada a variedade das especificações de cada grupo terapêutico (como pulsação, técnica utilizada, comprimento de onda, entre outros).

Desta forma, os tratamentos que melhor obtiveram satisfação por parte dos pacientes foram o ácido tricloroacético 70% (98,0%, n=1), seguindo do laser de controle pulsado (97,6%, n=1) e blefaroplastia (97,1%, n=1). Em relação ao resultado vinculado à remoção das lesões, os dois tratamentos com maior eficácia foram o laser de CO₂ (97,3%, n=2) seguindo do laser Er:YAG (95,6%, n=3). Já os tratamentos com menor recorrência da lesão foram radiofrequência (3,4%, n=2) e bleomicina (2,0%, n=1). Todas as modalidades terapêuticas apresentaram algum tipo de evento adverso.

TABELA 5 - TAXAS DE EVENTOS DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS PARA XP

Tratamentos	N estudos	N pacientes	Desfecho humanístico*	Desfechos de eficácia*			Desfechos de segurança*					
			Satisfação dos pacientes	CR	Clearance < 75%	Recorrência	Infecção	Eritema	HP	HR	Cicatriz	
Ácido tricloroacético	30%	1	21	-	65,0% (n=1)	-	4,0% (n=1)	2,0% (n=1)	-	4,0% (n=1)	4,0% (n=1)	1,9% (n=1)
	35%	1	6	-	-	-	16,7% (n=1)	7,1% (n=1)	7,1% (n=1)	7,1% (n=1)	33,3% (n=1)	7,1% (n=1)
	50%	3	44	10,0% (n=1)	-	-	5,6% (n=2)	6,3% (n=1)	57,1% (n=1)	33,2% (n=2)	20,2% (n=3)	4,5% (n=2)
	70%	2	24	98,0% (n=1)	-	39,4% (n=2)	11,8% (n=3)	5,6% (n=1)	75% (n=1)	46,9% (n=4)	20,0% (n=4)	5,5% (n=4)
	100%	1	18	-	75% (n=1)	-	-	-	-	16,1% (n=2)	27,1% (n=2)	17,8% (n=2)
Blefaroplastia	Blefaroplastia	2	32	97,1% (n=2)	-	-	20,2% (n=2)	-	-	-	12,5% (n=1)	3,8% (n=1)
Intralesional	Bleomicina	1	24	-	-	-	2,0% (n=1) ¹	2,0% (n=1)	-	-	2,0% (n=1)	2,0% (n=1)
	Pingyangmycin	1	12	-	-	40,9% (n=1)	8,3% (n=1)	3,8% (n=1)	-	3,8% (n=1)	8,3% (n=1)	3,8% (n=1)
	Heparina sódica	1	15	-	-	73,3% (n=1)	14,3% (n=1)	3,1% (n=1)	-	3,1% (n=1)	6,7% (n=1)	3,1% (n=1)
Crioterapia	Crioterapia	1	40	-	17,5% (n=1)	-	-	-	-	5,0% (n=1)	10,0% (n=1)	1,2% (n=1)
Dermoabrasão	Arco Voltaico	1	15	-	-	46,2% (n=1)	-	3,6% (n=1)	30,8% (n=1)	-	7,7% (n=1)	
Laser	Laser 1,450-nm-Diode	1	16	-	-	2,9% (n=1)	-	-	2,9% (n=1)	-	31,3% (n=1)	2,9% (n=1)
	Laser de Controle Pulsado	1	20	97,6% (n=1)	-	26,3% (n=1)	-	-	-	-	7,9% (n=1)	-
	Er: YAG	5	94	-	95,6% (n=2)	64,0% (n=2)	15,6% (n=3)	4,3% (n=2)	3,2% (n=2)	31,5% (n=4)	3,4% (n=3)	3,8% (n=4)
	Nd: YAG	3	78	-	-	26,5% (n=4)	48,1% (n=1)	-	-	18,2% (n=1)	4,2% (n=1)	26,7% (n=1)
	Laser de Argônio	4	68	-	4,2% (n=1)	-	8,8% (n=4)	2,0% (n=1)	20,0% (n=1)	3,2% (n=2)	2,8% (n=2)	7,2% (n=4)
	Laser de CO ₂	8	142	15,0% (n=3)	97,3% (n=3)	-	10,7% (n=8)	3,5% (n=2)	51,1% (n=3)	14,9% (n=6)	10,5% (n=8)	11,76%
Radiofrequência	Radiofrequência	3	80	-	-	75,2% (n=3)	3,4% (n=2)	-	-	7,2% (n=2)	34,3% (n=3)	20,5% (n=2)

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: *: taxa de evento média (considerar que há alta heterogeneidade entre estudos e o IC é largo); ¹: Concentração de USP 3,75 unidades/mL; -: sem dados reportados para realização da meta-análise; n: número de estudos por desfecho; CR: completa remoção; HP: hipopigmentação; HR: hiperpigmentação

6 DISCUSSÃO

O trabalho aqui apresentado é a primeira revisão sistemática com meta-análise de estudos intervencionais do tipo ensaios clínicos randomizados e não randomizados que avalia a eficácia e a segurança de diferentes tratamentos para o XP. Na literatura, é possível encontrar somente revisões narrativas que abordam os efeitos de algumas das alternativas disponíveis^{3, 9,29} e uma RS sem meta-análise analisando o perfil de tratamentos à base de laser. Esta última foi publicada por Nguyen et al. em 2007², o que já remete à necessidade de atualização das evidências. Além disso, há diversas lacunas metodológicas no estudo, incluindo a ausência de protocolo, buscas realizadas somente em um base de dados e com restrições nos critérios de elegibilidade (ex. apenas estudos em inglês) e a falta de uma avaliação da qualidade dos estudos incluídos. Estes estudos, portanto, não apresentam de forma clara, reproduzível e atualizada evidências sobre a eficácia e segurança dos tratamentos estéticos existentes para XP.

A presente RS com meta-análise tem como diferenciais a publicação de um protocolo prévio que permite transparência e reprodutibilidade de dados; busca realizada em três bases de dados científicos com a finalidade de aumentar a sensibilidade na recuperação dos estudos; etapas conduzidas de maneira sistemática e por dois revisores independentes, seguindo recomendações de instituições internacionais; avaliação criteriosa dos resultados obtidos e análise do risco de viés dos ensaios; condução de meta-análise com a finalidade de aumentar a estimativa de efeito dos estudos individuais e reduzir potenciais vieses. Além disso, ela incluiu um maior número de estudos (n=32), com publicações entre 1984-2020 e avaliando diferentes tipos de tratamentos. Esse tipo de avaliação permite disponibilizar as evidências para os tomadores de decisão, que poderão ponderar as vantagens e desvantagens de cada técnica na área estética e escolher aquela que melhor se enquadre às necessidades do contexto, incluindo preferências do paciente.

Notou-se, então, que os estudos avaliando os tratamentos para xantelasma são, no geral, estudos com uma coorte muito pequena, avaliando apenas uma única intervenção (estudos de braço único, sem comparador) e com *follow-up* (tempo de acompanhamento após a intervenção) relativamente curto. Todavia, essa é uma realidade da área dermatológica, mesmo quando se trata de ensaios clínicos randomizados, uma vez que o objetivo geral dos tratamentos é refletir a proporção de

pacientes com melhoria ou cura – a qual é obtida logo após o procedimento. Isso se difere de estudos de acompanhamentos em longo prazo, que são importantes em doenças crônicas evolutivas, traduzindo uma manutenção da melhoria clínica do paciente⁹².

Estas características dos estudos incluídos podem ser fatores limitantes na avaliação das evidências, explicando, em partes, a alta heterogeneidade encontrada nas meta-análises. A diversidade nos resultados de estudos clínicos pode ser explicada por diferentes critérios de inclusão e exclusão da população, tipo de intervenção e variação no regime de tratamento (como o tempo e a dose), diferença entre as medidas dos resultados, análise (manipulação de retirada, cruzamentos e desistências) e execução do estudo, origem (país), tempo de acompanhamento dos pacientes, entre outros⁹³.

Na avaliação da qualidade dos ECR, o processo de randomização apresentou risco moderado de viés. Entretanto, exclusivamente na avaliação dos ECNR, a medição dos resultados se mostrou, na maioria, de risco moderado e sem informação para julgamento. Grande parte dos estudos não apresentou detalhes claros sobre o processo de randomização dos participantes, ou seja, como esses pacientes foram alocados nos grupos de intervenção, ou apresentavam alocação não recomendada (feita pelo clínico, por idade, por número de registro do paciente, entre outros). Em relação a medida dos resultados, muitos destes estudos não possuíam uma padronização entre eles, não apresentando detalhes explícitos sobre como estes resultados foram avaliados (p. ex. cegamento e independência dos avaliadores) e a falta de tratamento estatísticos destes dados em alguns casos. Para avaliação da qualidade destes estudos, então, foi levado em conta o fato de serem estudos clínicos de intervenções estéticas com desfechos objetivos. Ressalva-se que há uma alta heterogeneidade entre estudos e que a dispersão dos resultados (pelas medidas de IC reportadas nas meta-análises) também é elevada.

Logo, a interpretação dos resultados obtidos deve ser feita com cautela e dentro de cada contexto clínico. Adicionalmente, o risco de viés dos ensaios clínicos – tanto randomizados como não randomizados, foi considerado moderado-alto. Isso explica-se pela falta de aleatorização dos pacientes, falta de cegamento tanto dos participantes quanto dos avaliadores e também ausência de informações de critérios de seleção em muitos dos estudos analisados. Sabe-se da importância destes parâmetros em ensaios clínicos, refletindo principalmente nos vieses e na

homogeneidade da população estudada. A seleção e randomização correta dos pacientes em ensaios da área dermatológica se faz extremamente relevante, visto que em dermatoses há uma grande visibilidade e monitorização da evolução do tratamento, o que pode inserir uma subjetividade maior e dificultar o próprio processo de aleatorização. Já em relação ao cegamento dos ensaios, ele se torna dificultado pelos tipos de intervenções encontrados nos estudos, portanto, nenhum dos estudos incluídos possuíam duplo cegamento^{92, 94}.

Em relação às características basais, notou-se uma prevalência de pacientes do sexo feminino, bilateralidade das lesões e presença expressiva de alterações no perfil lipídico de alguns pacientes. Essa última característica pode ser relacionada com os dados apresentados recentemente em uma revisão sistemática com meta-análise sobre as alterações lipídicas e risco de arterosclerose em 854 pacientes com XP. Chang et al. (2020)⁹⁵ demonstrou que esses pacientes possuíam significantes alterações nos níveis séricos de CT (SMD (*standard mean difference*), 0.612; IC 95%, 0.376-0.848; $p < 0.001$) e LDLs (SMD, 0.587; IC 95%, 0.339-0.836; $p < 0.001$) quando comparados com o controle. Não houve resultados significantes para os níveis séricos de HDLs, VLDLs e TGs. Em relação a média de idade, o estudo obteve como resultado um intervalo entre 40 e 60 anos e uma proporção de mulheres para homens de 3:1.

A RS realizada por Nguyen et al. (2007)² concluiu que, dentre as terapias à laser analisadas, os tratamentos utilizando o laser de CO₂ (100% de *clearance*) e o laser Er:YAG (86,5% de *clearance*) apresentaram os melhores resultados de remoção da lesão. Desta forma, então, pode-se realizar um comparativo com o trabalho aqui apresentado, que também mostrou ótimos resultados de eficácia para esses tratamentos, mesmo quando comparando com as demais terapias existentes. No entanto, além destas terapias citadas, o tratamento utilizando radiofrequência também se demonstrou eficaz para o desfecho de *clearance* > 75% (86,9%; 43,1-98,3%).

O tratamento utilizando o laser de CO₂ superpulsado possuiu baixa satisfação dos pacientes, inferior a aceitação do ácido tricloroacético 70%, por exemplo. Isso provavelmente pode ser explicado pelo número de sessões elevado da primeira terapia (1-5 sessões) e maior presença de eritema (vermelhidão) na região tratada, que pode causar uma maior insatisfação por parte dos pacientes, por ser um tratamento estético facial. Já em relação ao laser Er:YAG, não foram relatados dados de satisfação dos pacientes, no entanto, é um tratamento considerado promissor, pois obteve eficácia ao objetivo que se propôs, além de necessitar, na sua maioria, de

apenas uma sessão para completa remoção da lesão. Desta forma, como o dado de satisfação dos pacientes foi reportado apenas por poucos estudos, torna-se difícil maiores conclusões.

Apenas seis estudos reportaram a satisfação dos pacientes com a intervenção aplicada. A avaliação deste desfecho é muito importante, pois trata-se de um problema cutâneo facial em que há uma certa deformidade da região em que se estabelece. Como as desordens de pele acabam afetando diretamente a autoestima, o comportamento e a autoconfiança dos pacientes, há consequentemente um impacto considerável na qualidade de vida^{38,39,41}. Todavia, ainda não há na literatura estudos analisando a qualidade de vida dos pacientes com lesões de XP. Visto isso, torna-se crucial a avaliação, por meio de uma escala ou questionário (ex. a DLQI), do impacto do xantelasma na vida dos portadores antes e após as intervenções, visto que este parâmetro impacta diretamente no sucesso terapêutico e prognóstico da doença³⁹.

O uso da terapia com CO₂ tem aumentado progressivamente entre os tratamentos para lesões dermatológicas benignas⁹⁶. Neste trabalho foi possível observar que o laser de CO₂ ultrapulsado apresentou ótimo resultado na remoção do xantelasma. Isso pode-se explicar pois no modo contínuo há alta possibilidade de recorrência, sendo o modo ultrapulsado uma técnica na qual o dano térmico fica restrito à área alvo, tendo a transmissão de calor aos tecidos adjacentes minimizada. Realizando uma média entre a recorrência de oito estudos, o laser de CO₂ apresentou valor de 10,7%. Uma das vantagens deste método é a garantia de total ablação das camadas da pele, podendo dessa forma ser repetido em casos de recorrência⁹⁶. Já o laser de Er:YAG, dependendo do seu comprimento de onda, tem uma faixa de absorção muito alta por tecidos contendo água, sendo capaz de proporcionar a ablação de camadas mais finas da pele com o mínimo dano térmico colateral. Apesar de ser um laser vantajoso, em comparação com o laser de CO₂, possui custo bastante elevado, necessitando de treinamento especializado para seu uso e também constante manutenção⁹⁷.

A radiofrequência consiste de uma técnica capaz de gerar energia térmica ou não térmica na área de destino a partir da geração de correntes elétricas de alta frequência⁹⁸. Neste trabalho, esse tratamento apresentou boa eficácia em relação ao desfecho de *clearance* > 75% (86,9%; 43,1-98,3%) e baixa recorrência (3,4% n=2). A radiofrequência é considerada uma terapia eficaz, versátil e de fácil domínio, sendo muitas vezes necessária uma única sessão para lesões múltiplas. Sendo assim, pode

ser considerada uma opção importante para tratamento das lesões de XP, visto que é uma técnica rápida, fácil, de baixo custo e com gratificante resultado cosmético⁹⁹.

Os tratamentos utilizando *peeling* químico, como com ácido tricloroacético em diferentes concentrações, são relatados frequentemente pela literatura dermatológica. É considerada uma técnica fácil, rápida e segura, que consiste na aplicação tópica ao redor da lesão, seguida de neutralização com bicarbonato de sódio, podendo, assim, causar ectrópio e cicatrização exacerbada dependendo da região da aplicação⁴⁴. Neste trabalho, foi um tratamento que apresentou ótima satisfação dos pacientes (98,0%; n=1) quando utilizada na concentração de 70%. Sendo assim, pode ser uma possibilidade levando em conta a sua facilidade de obtenção, por conta de seu baixo custo, e o procedimento poder ser realizado em ambiente ambulatorial. Além de ser uma técnica de fácil acesso, ela também é mais rápida, demorando em média de 5 a 10 minutos para aplicação. Vantagens estas que são muito importantes quando comparando com o procedimento cirúrgico, por exemplo, que requer no mínimo 20 minutos para cada lesão, necessitando também de uma equipe médica e de um ambiente hospitalar adequado¹⁰⁰.

Nenhuma das técnicas é isenta de efeitos colaterais indesejados, sendo o mais comum o aparecimento de hiperpigmentação, seguindo de formação de cicatriz e hipopigmentação da região tratada. Reações de eritema e aparecimento de infecção no local também foram demonstrados em algumas das terapias analisadas. O tratamento utilizando laser de CO₂ obteve, também, importante aparecimento de eritema. Porém, esse é considerado um evento adverso passageiro, caso não evolua para o escurecimento da pele. A presença de eritema induzido pelo laser de CO₂ possui, geralmente, maior duração quando comparado com o laser Er:YAG (duração de algumas semanas), por exemplo. O seu mecanismo ainda é considerado incerto, porém, é proveniente de uma resposta inflamatória local, sendo proporcional à profundidade que o laser foi aplicado⁵⁹.

Já o tratamento com a radiofrequência apresentou valores pronunciados sobre o evento adverso de hiperpigmentação. O ácido tricloroacético 70% mostrou valor considerável para o desfecho de hipopigmentação, seguido do laser Er:YAG. Portanto, estas terapias, em que há grande chance de mudanças na pigmentação da pele, devem ser utilizadas com cautela em pacientes de tonalidades de pele mais escuras.

A hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) é caracterizada pelo depósito de melanina causado pelo dano térmico provocado pelos tratamentos à laser. Este efeito é, na maioria das vezes, temporário nos lasers ablativos e transitório ou duradouro nos lasers não ablativos. Já a hipopigmentação está atrelada a perda de melanina, ou seja, da pigmentação da pele. Ambas as complicações são decorrentes de mudanças nos melanócitos da junção dermoepidérmica. Esses efeitos colaterais podem estar relacionados à pigmentação da pele do paciente, podendo ser mais comuns e agravados em pessoas com a tonalidade de pele mais escura. Regiões palpebrais têm grande propensão de formação de cicatrizes, portanto, deve-se ter cuidado na escolha do tratamento. Entretanto, vem sendo observado que os lasers ablativos e não ablativos fracionados geram, numa parcela pequena de pacientes, a formação de cicatrizes mínimas, mesmo em tratamentos mais agressivos^{49,96,59}.

Lesões de xantelasma de tamanho médio ou grande têm risco de desenvolver formação de ectrópio residual⁹⁶. Pacientes de fototipo alto possuem maior chance de hipopigmentação e hiperpigmentação pós inflamatória⁴⁹. Para lesões na região superior da derme não são recomendados tratamentos cirúrgicos, já lesões muito profundas não devem ser removidas apenas à laser, por exemplo³. Há também a possibilidade de trabalho em conjunto com a cirurgia, utilizando terapias à laser, radiofrequência e ácido tricloroacético para redução prévia da lesão¹⁰¹. Visto isso, é muito importante levar em conta algumas características clínicas, como: o fototipo do paciente, presença de melasma na região, hiperpigmentação periorbital, propensão a cicatrizes ou queloides, entre outras. Por conta destas condições, e também particularidades e efeitos colaterais de cada tipo de terapia, o tratamento para o xantelasma deve ser feito de forma individualizada e bem avaliada pelo clínico de acordo com a condição de cada paciente.

No estudo de Ansari, Sadeghi-Ghyassi e Yaaghoobian (2018)⁴⁷ foi realizada a avaliação da eficácia e custo-efetividade do uso do laser de CO₂ em cicatrizes de acne e rejuvenescimento facial. Os autores evidenciaram que o laser de CO₂ fracionado, quando comparado com os demais tratamentos (*Q-switched* Nd:YAG e Er:YAG), apresenta custos mais baixos ou similares, concluindo, desta forma, que o principal custo-benefício da sua utilização é a necessidade de menos sessões para alcançar sucesso no tratamento. Essa técnica pode ser considerada, então, econômica principalmente quando relacionado a uso cosmético⁴⁷.

Não foram encontradas na literatura avaliações econômicas especificamente para as intervenções no tratamento de XP. Desta forma, não foi possível delinear um perfil completo avaliando o impacto econômico desses tratamentos para os pacientes. Porém, levando em consideração a grande variação de custos entre técnicas, faz-se de extrema importância a avaliação do clínico sobre as vantagens relacionadas à efetividade, custos e acessibilidade em conjunto às condições de cada paciente. Visto isso, ainda são necessários mais estudos que avaliem a relação custo-efetividade de terapias em dermatologia¹⁰².

Finalmente, apesar da grande variabilidade entre os estudos e falta de padronização e reporte de resultados – que permitisse maiores comparações e conclusões entre tratamentos, a presente revisão sistemática com meta-análise possibilitou uma síntese inicial das melhores e mais atualizadas evidências primárias existentes. Neste contexto, sugere-se que a condução de ensaios clínicos futuros na área leve em consideração um consenso quanto à seleção e medição de resultados (desfechos) por meio do desenvolvimento de um conjunto de desfechos básicos (*core outcome set*)^{103,104}. Além disso, sempre que possível, deve-se recorrer para desenhos epidemiológicos randomizados, comparativos (com grupo controle) e com cegamento que permita uma maior robustez de dados e reduza vieses e confusões.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RS com meta-análise possibilitou avaliar de maneira global o perfil de eficácia e segurança de todas as alternativas terapêuticas disponíveis para manejo do XP, que deve ser útil para guiar as escolhas de tratamento por parte dos profissionais de saúde junto a cada paciente (de maneira individualizada). As tomadas de decisão devem considerar, também, o histórico clínico e condições de cada paciente. Vale ressaltar, assim, que modalidades estéticas dispendem um custo elevado, sendo então essencial levar este parâmetro em conta. As vantagens e desvantagens clínicas de cada tratamento apresentadas aqui devem direcionar a execução de novos estudos clínicos mais robustos e avaliações de custo.

Cada tratamento possui suas particularidades, no entanto, alternativas que utilizam laser de CO₂ fracionado e o laser Er: YAG apresentaram resultados mais promissores em termos de eficácia para CR da lesão. No entanto, o laser de CO₂ superpulsado e ácido tricloroacético 50% foram as terapias associadas a menores taxas de satisfação dos paciente. Grande parte das modalidades terapêuticas levam ao aparecimento de hiperpigmentação, hipopigmentação e cicatrizes pós-tratamento da região. A terapia utilizando radiofrequência esteve associada a uma maior chance de hiperpigmentação, sendo o ácido tricloroacético 70% com maior propensão de causar hipopigmentação cutânea. Já o laser de CO₂ superpulsado e a radiofrequência foram os tratamentos mais potencialmente associados ao aparecimento de cicatrizes. Desta forma, antes da tomada de decisão, torna-se imprescindível uma avaliação cautelosa por parte do clínico para escolha do melhor tratamento em conjunto ao paciente.

7.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Recomenda-se que novos ensaios clínicos sejam desenvolvidos na área – especialmente avaliando as terapias mais promissoras à base de laser, englobando um número maior de pacientes, realizando um processo de randomização e de cegamento de forma mais acurada. Uma padronização dos desfechos, ou seja, na forma em que os resultados são medidos, torna-se extremamente pertinente para os estudos da área, possibilitando, desta forma, estudos comparativos mais robustos e conclusivos. Estudos que avaliem a qualidade de vida dos pacientes com XP, por meio

do desenvolvimento e validação de uma escala/questionário específico, também se fazem pertinentes, bem como avaliações econômicas.

REFERÊNCIAS

1. Bolognia J, Jorizzo, JL., Rapini, RP., Callen, JP., Horn, TD., Mancini, AJ., Salasche, SJ., Schaffer, JV., Schwarz, T., Stingl, G., & Stone, MS. *Dermatology* 2nd edition 2008.
2. Nguyen AH, Vaudreuil AM, Huerter CJ. Systematic review of laser therapy in xanthelasma palpebrarum. *International journal of dermatology*. 2017;56(3):e47-e55.
3. Nair PA, Singhal R. Xanthelasma palpebrarum - a brief review. *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2018;11:1-5.
4. Pandhi D, Gupta P, Singal A, Tondon A, Sharma S, Madhu SV. Xanthelasma palpebrarum: a marker of premature atherosclerosis (risk of atherosclerosis in xanthelasma). *Postgraduate Medical Journal*. 2012;88(1038):198-204.
5. Khode S, Tan SHT, Tan EA, Uppal S. Xanthelasma Palpebrarum: More than Meets the Eye. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(Suppl 1):439-46.
6. Govorkova MS, Milman T, Ying GS, Pan W, Silkiss RZ. Inflammatory Mediators in Xanthelasma Palpebrarum: Histopathologic and Immunohistochemical Study. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;34(3):225-30.
7. Ribeiro de Jesus PB, Santos Id, Brandão EdS. A autoimagem e a autoestima das pessoas com transtornos de pele: uma revisão integrativa da literatura baseada no modelo de Callista Roy. *Aquichan*. 2015;15(1):75-89.
8. Farshi M, Sharifi HP, Rad MA. The relationship between self-esteem, mental health and quality of life in Patients with skin diseases. *Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Researches*. 2013;3(2):50-4.
9. Laftah Z, Al-Niaimi F. Xanthelasma: An Update on Treatment Modalities. *J Cutan Aesthet Surg*. 2018;11(1):1-6.
10. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2007;11(1):83-9.
11. Parker F. Xanthomas and hyperlipidemias. *Journal of The American Academy of Dermatology*. 1985;13(1):1-30.
12. Silva DMd, Chacha JJ, Wiziack NdC, Takita LC, Hayashi FK. Xantoma plano difuso normolipêmico idiopático com hiperesplenismo. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85(1):73-6.
13. Weedon D. Cutaneous infiltrates – non-lymphoid. *Weedon's Skin Pathology* 2010. p. 937-70.e25.
14. Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: Clinical and pathophysiological relations. *Biomedical Papers-Olomouc*. 2014;158(2):181-8.
15. PARKER F. Xanthomas and hyperlipidemias. *Journal of The American Academy of Dermatology*. 1985;13(1):1-30.
16. Lee SY, Sheth CA. Eruptive xanthoma associated with severe hypertriglyceridemia and poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9(4):344-6.
17. Azulay RD, Azulay, D. R., Azulay-Abulafia, L. . *Dermatologia Rio de Janeiro* 2017.
18. Cebeci D, Karasel S, Yasar S, Bayraktaroglu G. Tendinous Xanthoma-A Case Report. 2019.
19. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP, Roh EK. *Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto*: McGraw Hill Brasil; 2015.

20. Sá ACMGNd, Machado ÍE, Bernal RTI, Malta DC. Fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021;26:541-53.
21. Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*. 2010;327(5966):656-61.
22. Bergman R. THE PATHOGENESIS AND CLINICAL-SIGNIFICANCE OF XANTHELASMA PALPEBRARUM. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;30(2):236-42.
23. Volobueva A, Zhang D, Grechko AV, Orekhov AN. Foam cell formation and cholesterol trafficking and metabolism disturbances in atherosclerosis. *Cor et Vasa*. 2018;61(1):48-55.
24. Maguire EM, Pearce SWA, Xiao Q. Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol*. 2019;112:54-71.
25. Ikeda M, Nakajima K, Nakajima H, Matsumoto M, Seike M, Kodama H. Contribution of xanthoma tissue-derived LDL density substances in the transformation of macrophages to foam cells. *J Dermatol Sci*. 2006;44(3):161-8.
26. Hirata Y, Okawa K Fau - Ikeda M, Ikeda M Fau - Seike M, Seike M Fau - Matsumoto M, Matsumoto M Fau - Kodama H, Kodama H. Low density lipoprotein oxidized in xanthoma tissue induces the formation and infiltration of foam cells. (0923-1811 (Print)).
27. Ackermann PW, Hart DA. Metabolic influences on risk for tendon disorders: Springer; 2016.
28. Dequeker J, Muls E, Leenders K. Xanthelasma and lipoma in Leonardo da Vinci's Mona Lisa. *Israel Medical Association Journal*. 2004;6(8):505-6.
29. Rohrich RJ, Janis JE, Pownell PH. Xanthelasma palpebrarum: A review and current management principles. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2002;110(5):1310-3.
30. Reddy PKS, Kunneth ST, Lakshminarayana SPA, Yallappa SM, Chandrashekara R, Nanjundaswamy SK. Comparative Study to Evaluate the Efficacy of Radiofrequency Ablation versus Trichloroacetic Acid in the Treatment of Xanthelasma Palpebrarum. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2016;9(4):236-40.
31. Al-Kady NA, Hamdino MA-O, Abdel Kawy FAW. Fractional CO(2) laser versus trichloroacetic acid 50% for xanthelasma palpebrarum therapy. 2021(1473-2165 (Electronic)).
32. Khode S, Tan SHT, Tan EPA, Uppal S. Xanthelasma Palpebrarum: More than Meets the Eye. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2019;71:439-46.
33. Balevi A, Ustuner P, Ozdemir M. Erbium:yttrium aluminum garnet laser versus Q-switched neodymium: yttrium aluminum garnet laser for the treatment of xanthelasma palpebrarum. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2017;19(2):100-5.
34. Chang HC, Sung CW, Lin MH. Serum lipids and risk of atherosclerosis in xanthelasma palpebrarum: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(3):596-605.
35. Lorenzo AD, Silva JDLd, James CE, Pereira AC, Moreira ASB. Características Clínicas, Antropométricas e Bioquímicas de Pacientes com ou sem Diagnóstico Confirmado de Hipercolesterolemia Familiar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;110(2):119-23.

36. Tursen U, Eskandari G, Kaya TI, Tamer L, Ikizoglu G, Atik U. Apolipoprotein E polymorphism and lipoprotein compositions in normolipidaemic xanthelasma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(3):260-3.
37. Abdelkader M, Alashry SE. Argon laser versus erbium: YAG laser in the treatment of xanthelasma palpebrarum. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2015;29(2):116-20.
38. Sanclemente G, Burgos C, Nova J, Hernández F, González C, Reyes M, et al. The impact of skin diseases on quality of life: a multicenter study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2017;108(3):244-52.
39. Guo F, Yu Q, Liu Z, Zhang C, Li P, Xu Y, et al. Evaluation of life quality, anxiety, and depression in patients with skin diseases. *Medicine*. 2020;99(44).
40. Boehncke W-H, Ochsendorf F, Paeslack I, Kaufmann R, Zollner TM. Decorative cosmetics improve the quality of life in patients with disfiguring skin diseases. *European Journal of Dermatology*. 2002;12(6):577-80.
41. Taborda ML, Weber MB, Teixeira KAM, Lisboa AP, Welter EdQ. Avaliação da qualidade de vida e do sofrimento psíquico de pacientes com diferentes dermatoses em um centro de referência em dermatologia no sul do país. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85(1):52-6.
42. Morgan M, McCreedy R, Simpson J, Hay RJ. Dermatology quality of life scales—a measure of the impact of skin diseases. *British Journal of Dermatology*. 1997;136(2):202-6.
43. Ortonne J, Baran R, Corvest M, Schmitt C, Voisard J, Taieb C. Development and validation of nail psoriasis quality of life scale (NPQ10). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(1):22-7.
44. Pereira FJ, Cruz AAV, Guimarães Neto HP, Ludvig CC. Blefaroplastia associada a enxertia de pele autóloga para xantelasmas extensos: relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2008;71(4):592-4.
45. White CM. Pharmacological effects of HMG CoA reductase inhibitors other than lipoprotein modulation. 1999(0091-2700 (Print)).
46. Park JH, Ryu SI, Kim I. Clinical efficacy of 1,444nm Nd:YAG laser for xanthelasma palpebrarum. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2020;22(3):141-5.
47. Ansari F, Sadeghi-Ghyassi F, Yaaghoobian B. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of fractional CO2 laser in acne scars and skin rejuvenation: A meta-analysis and economic evaluation. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2018;20(4):248-51.
48. Dincer D, Koc E, Erbil AH, Kose O. Effectiveness of Low-Voltage Radiofrequency in the Treatment of Xanthelasma Palpebrarum: A Pilot Study of 15 Cases. *Dermatologic Surgery*. 2010;36(12):1973-8.
49. El Ammar ABPC, Costa FB, Kalil CLPV, Campos VB. Complicações com o uso de lasers. Parte I: lasers não ablativos não fracionados. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2011;3(1):47-53.
50. Drnovšek-Ölup B, Vedlin B. Use of Er: YAG laser for benign skin disorders. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 1997;21(1):13-9.
51. Alster TS, Lupton JR. Lasers in dermatology. *American journal of clinical dermatology*. 2001;2(5):291-303.
52. Catorze MGB. Laser: fundamentos e indicações em dermatologia. *Medicina cutânea ibero-latino-americana*. 2009;37(1):5-27.

53. Tagliolatto S. Radio Frequency: a non-invasive method for treating cutaneous sagging and the body contour. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. 2015;7(4):332-8.
54. Lin XZ, Hu H, Qian YX, Jie X, Nie B, Zhao YZ, et al. Intralesional injection of bleomycin in the treatment of xanthelasma palpebrarum: A clinical study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(8):2125-30.
55. Mendelson BC, Masson JK. Xanthelasma: follow-up on results after surgical excision. *Plastic and reconstructive surgery*. 1976;58(5):535-8.
56. Spicer MS, Goldberg DJ. Lasers in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;34(1):1-25.
57. Omi T, Numano K. The role of the CO2 laser and fractional CO2 laser in dermatology. *Laser therapy*. 2014;23(1):49-60.
58. Boord M. Laser in dermatology. *Clinical techniques in small animal practice*. 2006;21(3):145-9.
59. Costa FB, El Ammar ABPC, Campos VB, Kalil CLPV. Complicações com o uso de lasers. Parte II: laser ablativo fracionado e não fracionado e laser não ablativo fracionado. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2011;3(2):135-46.
60. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Fioranelli M, Roccia MG, Gianfaldoni R, et al. An overview of laser in dermatology: the past, the present and... the future (?). *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2017;5(4):526.
61. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet*. 2017;390(10092):415-23.
62. Tonin F. Avaliação do uso das meta-análises em rede e sua importância para a prática clínica. 2019.
63. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):837-40.
64. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence based medicine - new approaches and challenges. *Acta Inform Med*. 2008;16(4):219-25.
65. Lopes AA. Medicina baseada em evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2000;46:285-8.
66. Cordeiro AM, Oliveira GMd, Renteria JM, Guimarães CA. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*. 2007;34:428-31.
67. Novaes HMD, Soárez PCd. Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. *Cadernos de saude publica*. 2016;32.
68. Caetano R, Silva RMd, Pedro ÉM, Oliveira IAGd, Biz AN, Santana P. Incorporation of new medicines by the National Commission for Incorporation of Technologies, 2012 to June 2016. *Ciencia & saude coletiva*. 2017;22:2513-25.
69. Yetley EA, MacFarlane AJ, Greene-Finestone LS, Garza C, Ard JD, Atkinson SA, et al. Options for basing Dietary Reference Intakes (DRIs) on chronic disease endpoints: report from a joint US-/Canadian-sponsored working group. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(1):249S-85S.
70. Green S. Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore medical journal*. 2005;46(6):270.
71. CANTO GL. Revisões Sistemáticas da Literatura. Curitiba, Brazil 2020.
72. Castro AA. Revisão Sistemática e Meta-análise. 2001.
73. Manchikanti L. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management, part I: introduction and general considerations. 2008(1533-3159 (Print)).
74. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2003;96(3):118-21.

75. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: John Wiley & Sons; 2019.
76. Berwanger Oea. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises?. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva. Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2007;19(4):475-80.
77. Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol.* 2018;71(2):103-12.
78. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med.* 2018;33(2):277-83.
79. Haidich A-B. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia.* 2010;14:29.
80. Berstock JR, Whitehouse MR. How to prepare and manage a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *EFORT Open Rev.* 2019;4(5):213-20.
81. Haidich A-B. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia.* 2010;14(Suppl 1):29.
82. Impellizzeri FM, Bizzini M. Systematic review and meta-analysis: A primer. *International journal of sports physical therapy.* 2012;7(5):493.
83. Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature.* 2018;555(7695):175-82.
84. Mikolajewicz N, Komarova SV. Meta-Analytic Methodology for Basic Research: A Practical Guide. *Front Physiol.* 2019;10:203.
85. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj.* 2021;372.
86. Tonin FS, Steimbach LM, Leonart LP, Ferreira VL, Borba HH, Piazza T, et al. Discontinuation of non-anti-TNF drugs for rheumatoid arthritis in interventional versus observational studies: A systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology.* 2018;74(11):1513-21.
87. Wang H, Shi Y, Guan H, Liu C, Zhang W, Zhang Y, et al. Treatment of Xanthelasma Palpebrarum With Intralesional Pingyangmycin. *Dermatol Surg.* 2016;42(3):368-76.
88. Kose R. Treatment of Large Xanthelasma Palpebrarums with Full-Thickness Skin Grafts Obtained by Blepharoplasty. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2013;17(3):197-200.
89. Ullmann Y, Harshai Y, Peled IJ. THE USE OF CO2-LASER FOR THE TREATMENT OF XANTHELASMA-PALPEBRARUM. *Annals of Plastic Surgery.* 1993;31(6):504-7.
90. Wang H, Shi YS, Guan HP, Liu CY, Zhang WJ, Zhang YF, et al. Treatment of Xanthelasma Palpebrarum With Intralesional Pingyangmycin. *Dermatologic Surgery.* 2016;42(3):368-76.
91. Mourad B, Elgarhy LH, Ellakkawy HA, Elmahdy N. Assessment of efficacy and tolerability of different concentrations of trichloroacetic acid vs. carbon dioxide laser in treatment of xanthelasma palpebrarum. *Journal of cosmetic dermatology.* 2015;14(3):209-15.
92. César A, Mota A, Azevedo F. Ensaios clínicos em dermatologia - Parte I. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology.* 2015;73(1):29-36.
93. Alosch M, Fritsch K, Soukup M, Wilkin J. Clinical trials and statistical analyses: what should dermatologists look for in a report? *Dermatologic therapy.* 2009;22(3):199-203.

94. Torre K, Shahriari M. Clinical trials in dermatology. *International journal of women's dermatology*. 2017;3(3):180-3.
95. Chang HC, Sung CW, Lin MH. Serum lipids and risk of atherosclerosis in xanthelasma palpebrarum: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):596-605.
96. Navarro CD, García AL, Cardeñosa AL, Bañón-Navarro R, Martín GC. Application of laser CO2 for the treatment of xanthelasma palpebrarum. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2013;88(8):320-2.
97. Güngör Ş, Canat D, Gökdemir G. Erbium: YAG laser ablation versus 70% trichloroacetic acid application in the treatment of xanthelasma palpebrarum. *Journal of dermatological treatment*. 2014;25(4):290-3.
98. Suh DH, Jeong JY, Lee SJ, Song KY, Ryu HJ. Can a radiofrequency device reduce the pore size? *Lasers in Medical Science*. 2021:1-6.
99. Sonthalia S, Arora R Fau - Sarkar R, Sarkar R. Successful cosmetic ablation of xanthelasma palpebrarum with low-voltage radiofrequency: back to the basics! (1524-4725 (Electronic)).
100. Nahas TR, Marques JC, Nicoletti A, Cunha M, Nishiwaki-Dantas MC, Filho JV. Treatment of eyelid xanthelasma with 70% trichloroacetic acid. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2009;25(4):280-3.
101. Osaki TH, Osaki MH. Management of Diffuse Xanthelasma Palpebrarum Using Trichloroacetic Acid Application to Reduce Lesions Followed by Surgical Excision. *Aesthet Surg J*. 2019;39(1):NP6-NP8.
102. Moraz G, Garcez AdS, Assis EMd, Santos JPd, Barcellos NT, Kroeff LR. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015;20:3211-29.
103. Prinsen CA, Vohra S, Rose MR, Boers M, Tugwell P, Clarke M, et al. How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a “Core Outcome Set”—a practical guideline. *Trials*. 2016;17(1):1-10.
104. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012;13(1):1-8.

APÊNDICE 01 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

PUBMED:

Xanthomatosis OR xanthoma*[TIAB] OR xanthelasma*[TIAB] OR xanthogranuloma*[TIAB] OR xanthomatoses[TIAB] OR xanthomatosis[TIAB] AND Eyelid[TIAB] OR palpebrarum[TIAB] OR periorbital[TIAB]

SCOPUS:

TITLE-ABS(xanthomatosis OR xanthoma* OR xanthelasma* OR xanthogranuloma* OR xanthomatoses) AND TITLE-ABS(eyelid OR palpebrarum OR palpebra* OR periorbital)

WEB OF SCIENCE:

TI=(xanthomatosis OR xanthoma* OR xanthelasma* OR xanthogranuloma* OR xanthomatoses) OR AB=(xanthomatosis OR xanthoma* OR xanthelasma* OR xanthogranuloma* OR xanthomatoses) AND TI=(eyelid OR palpebrarum OR palpebra* OR periorbital) OR AB=(eyelid OR palpebrarum OR palpebra* OR periorbital)

APÊNDICE 02 – ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

ABDELKADER, M., ALASHRY, S. E. Argon laser versus erbium:YAG laser in the treatment of xanthelasma palpebrarum. **Saudi Journal of Ophthalmology**, v. 29, p. 116–120, 2015.

AI-KADY, N. A., HAMDINO M., KAWY, F. A. W. A. Fractional CO2 laser versus trichloroacetic acid 50% for xanthelasma palpebrarum therapy. **Journal Cosmetic Dermatol**, 00, p. 1–6, 2020.

BALEVI, A., USTUNER, P., OZDEMIR, M. Erbium Yttrium Aluminium Garnet laser versus Q-switched Neodymium: Yttrium Aluminium Garnet laser for the treatment of xanthesma palpebrarum. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, 2016.

BASAR, E. et al. Treatment of xanthelasma palpebrarum with argon laser photocoagulation. **International Ophthalmology**, v. 25, p. 9–11, 2004.

BORELLI, C., KAUDEWITZ, P. Xanthelasma Palpebrarum: Treatment with the Erbium:YAG Laser. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 29, p. 260-264, 2001.

CORRADINO, B. et al. Laser treatment of giant xanthelasma palpebrarum. **Lasers Med Science**, v. 30, p. 2205–2207, 2015.

DINCER, D. et al. Effectiveness of Low-Voltage Radiofrequency in the Treatment of Xanthelasma Palpebrarum: A Pilot Study of 15 Cases. **Dermatologic Surgery**, v. 36, p. 1973–1978, 2010.

DRNOVS`EK-OLUP, M., VEDLIN, B. Use of Er:YAG Laser for Benign Skin Disorders. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 21, p. 13–19, 1997.

ESMAT, S. M. et al. Fractional CO2 Laser Is an Effective Therapeutic Modality for Xanthelasma Palpebrarum: A Randomized Clinical Trial. **Dermatologic Surgery**, v. 40, p. 1349–1355, 2014.

FUSADE, T. Treatment of xanthelasma palpebrarum by 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser: a study of 11 cases. **Dermatological Surgery And Lasers**, v. 158, p. 84–87, 2008.

GARGOOM, A. M., DUWEB, G. A. Ablation of xanthelasma palpebrarum by ultrapulsed carbon dioxide laser. **Journal of Pakistan Association of Dermatologists**, v. 28(4), p. 438-442, 2018.

GOEL, A., SARDANA, K., GARG, V. K. A prospective study comparing ultrapulse CO2 laser and trichloroacetic acid in treatment of Xanthelasma palpebrarum. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 14, p. 130—139, 2014.

GÜNGÖR, Ş., CANAT, D., GÖKDEMİR, G. Erbium: YAG laser ablation versus 70% trichloroacetic acid application in the treatment of xanthelasma palpebrarum. **Journal of dermatological treatment**, v. 25, n. 4, p. 290-293, 2014.

HAQUE, M., HAMESH, V. Evaluation of three different strengths of trichloroacetic acid in xanthelasma palpebrarum. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 17, p. 48–50, 2006.

HINTSCHICH, C. R. Treatment of xanthelasma palpebrarum by argon laser coagulation. **The International Journal on Orbital Disorders, Oculoplastic and Lacrimal Surgery**, v. 14, n. 3, p. 123–129, 1995.

KARSAI, S. et al. Is Q-Switched Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser an Effective Approach to Treat Xanthelasma Palpebrarum? Results from a Clinical Study of 76 Cases. **Dermatologic Surgery**, v. 35, p. 1962–1969, 2009.

KARSAI, S., CZARNECKA, A., RAULIN, C. Treatment of xanthelasma palpebrarum using a pulsed dye laser: a prospective clinical trial in 38 cases. **Dermatologic surgery**, v. 36, n. 5, p. 610–617, 2010.

KOSE, R. Treatment of Large Xanthelasma Palpebrarums with Full- Thickness Skin Grafts Obtained by Blepharoplasty. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 17, n. 3, p. 197–200, 2013.

LANDHTALER, M. et al. A Three-Year Experience with the Argon Laser in Dermatotherapy. **Journal of Dermatology Surgery Oncol**, 10:6, 1984.

LIN, X. et al. Intralesional injection of bleomycin in the treatment of xanthelasma palpebrarum: A clinical study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, p. 2125–2130, 2020.

MOURAD, B. et al. Assessment of efficacy and tolerability of different concentrations of trichloroacetic acid vs. carbon dioxide laser in treatment of xanthelasma palpebrarum. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 14, p. 209–215, 2015.

NAHAS, T. R. et al. Treatment of Eyelid Xanthelasma With 70% Trichloroacetic Acid. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 25, n. 4, 2009.

PARK, E. J. et al. Xanthelasma Palpebrarum Treatment with a 1,450-nm-Diode Laser. **Dermatologic Surgery**, v. 37, p. 791–796, 2011

RAULIN, C. et al. Xanthelasma Palpebrarum: Treatment With the Ultrapulsed CO2 Laser. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 24, p. 122–127, 1999.

REDDY, P. K. S. et al. Comparative Study to Evaluate the Efficacy of Radiofrequency Ablation versus Trichloroacetic Acid in the Treatment of Xanthelasma Palpebrarum. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 9, p. 236–240, 2016.

REN, J. et al. Treatment of Grade I and II types of xanthelasma palpebrarum with intralesional heparin sodium. **Dermatologic Therapy**, v. 31, 2018.

SCARANO, A. et. al. Treatment Of Xanthelasma Palpebrarum With Voltaic Arc Dermoabrasion. **European Journal Of Inflammation**, v. 10, n 1, p. 17–21, 2012.

SINGH, A. et al. Successful treatment of xanthelasma palpebrarum with a combination of radiofrequency ablation and wound suturing. **Journal Cosmetic Dermatol**, 00, p. 1–5, 2020.

TAHIR, Moizza et al. A prospective, split-face, randomized, open-label study comparing efficacy of trichloroacetic acid (100%) and cryotherapy in xanthelasma palpebrarum. **Journal of Pakistan Association of Dermatologists**, v. 27, n. 1, p. 59-63, 2017.

ULLMANN, S., HAR-SHAI, Y., PELED, I. J. The use of co2-laser for the treatment of xanthelasma-palpebrarum. **Annals of Plastic Surgery**, v. 31, n. 6, 1993.

WANG, H. et al. Treatment of Xanthelasma Palpebrarum With Intralesional Pingyangmycin. **Dermatologic Surgery**, v. 42, p. 368–376, 2016.

YANG, Y., et. al. Treatment of Xanthelasma Palpebrarum by Upper Eyelid Skin Flap Incorporating Blepharoplasty. **Aesth Plast Surg**, v. 37, p. 882–886, 2013.

APÊNDICE 03 - ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA DA REVISÃO SISTEMÁTICA E JUSTIFICATIVAS

Referência dos estudos	Motivo da exclusão
1953. Xanthoma Palpebrarum. Jama-Journal of the American Medical Association. v. 4, 151, p. 345-345.	População
Akdag, M., 2013. The effects of radiofrequency in xanthelasma of eyelid: Case report. Journal of International Dental and Medical Research. v. 6, n. 3, p. 128 -131.	Tipo de estudo
Al Aboud, A. M. and Al Aboud, D. M., 2020. Xanthelasma Palpebrarum. StatPearls Publishing.	Tipo de estudo
Al-Niaimi, F., 2020. Ultrapulsed CO ₂ ablation in the treatment of xanthelasma palpebrarum: high satisfaction treatment with low recurrence. Journal Dermatological Treat.	Tipo de estudo
Apfelberg, D. B., Maser, M. R., Lash, H. and White, D. N., 1987. Treatment of xanthelasma palpebrarum with the carbon dioxide laser. Journal Dermatological Surg. Oncol. v. 2, p. 149-151.	Tipo de estudo
Bagatin, E., Enokihara, M. Y., De Souza, P. K. and Macedo, F. S., 2020. Xanthelasma: Therapeutic experience in 40 patients. Anais Brasileiros de Dermatologia. 75(6), p. 705-713.	Falta de acesso
Bak, H., Park, S. G., Jeon, S. Y., Choi, E. H. and Ahn, S. K., 2005. Unilateral xanthelasma forming a kissing-like lesion Journal of Dermatology. v. 3, 32, p. 220-222.	Tipo de estudo
Balzani, A., Panetta, S., Bianchini, D., Cantoresi, F. And Calvieri, S., 2007. Ultrapulsed Co2 Laser In The Treatment Of Palpebral Xanthelasmas. Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia. v. 142(6), p. 627-630	Tipo de estudo
Baroni, A., 2019. Long-wave plasma radiofrequency ablation for treatment of xanthelasma palpebrarum. Journal Cosmet. Dermatol. v. 1, 18, p. 121-123.	Tipo de estudo
Berger, C. and Kopera, D., 2005. KTP laser coagulation for xanthelasma palpebrarum. Journal Dtsch Dermatol Ges. v. 10, 3, 775-779.	Tipo de estudo
Blacket, R. B., 1972. Xanthomata of eyelids. Lancet. v. 7758, 1017.	Tipo de estudo
Bovenschen, H. J. KTP laser treatment for xanthelasma palpebrarum is effective and safe.	Tipo de estudo
Brendler, R., 1954. Contributions to corrective dermatology. I. Surgical removal of xanthelasmato palpebrarum. v. 2, 5, p. 79-81.	Falta de acesso
Cannon, P. S., Ajit, R. and Leatherbarrow, B., 2010. Efficacy of trichloroacetic acid (95%) in the management of	Tipo de estudo

xanthelasma palpebrarum. Clin Exp Dermatol. v. 8, 35, p. 845-848.	
Carmo, B. G., Grevelink, S. V., Brady, S., Gellis, S. and Grevelink, J. M., 1999. Treatment of cutaneous lesions of xanthoma disseminatum with a CO2 laser. Dermatol Surg. v. 10, 25, p. 751-754.	Tipo de estudo
Ceska, R., Horinek, A., Sobra, J., Weisgraber, K. H., Innerarity, T. and Slezka, V., 1998. FDB: diagnosis, laboratory and clinical findings, possibilities of treatment. Experience from homozygous and heterozygous patients. 1155, p. 739-743.	Tipo de tratamento
Chen, W. L. Xanthelasma palpebrarum: Treatment with ultrapulsed CO2 laser.	Falta de acesso
Chhetri, M. K., Chowdhury, N. D. and De, B., 1967. Xanthelasma palpebrarum: an analysis of 141 cases. J Assoc Physicians India. v. 9, 15, p. 405-412.	Falta de acesso
Civeira, F., Perez-Calahorra, S. and Mateo-Gallego, R., 2016. Rapid resolution of xanthelasmas after treatment with alirocumab. Journal of Clinical Lipidology. v. 5, 10, p. 1259-1261.	Tipo de tratamento
Cohen, P. R., 1996. Xanthelasma palpebrarum. Journal Gt Houst Dent Soc. v. 9, 67.	Tipo de estudo
Curtis, J. A., Tristani-Firouzi, P. and Bowen, A. R., 2017. Xanthelasma Palpebrarum after Artecoll (polymethylmethacrylate collagen) Injections to the Bilateral Tear Troughs. Am J Dermatopathol. v. 7, 39, p. 553-554.	Tipo de tratamento
Delgado Navarro, C., Lanuza García, A., Llorca Cardeñosa, A., Bañón-Navarro, R. and Corchero Martin, G., 2013. Application of laser CO2 for the treatment of xanthelasma palpebrarum. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. v. 8, 88, p. 320-322.	Tipo de estudo
Deutinger, M., Koncilia, H. and Freilinger, G., 1993. Blepharoplasty with special reference to correction of xanthelasma. Handchir Mikrochir Plast Chir. v. 3, 25, p. 144-147.	Falta de acesso
Dewan, S. P., Kaur, A. and Gupta, R. K., 1995. Effectiveness of cryosurgery in xanthelasma palpebrarum. Indian J Dermatol Venereol Leprol. V. 1, 61.	Falta de acesso
Donhauser, S., Ruzicka, T. and Donhauser, S. Treatment of xanthelasma palpebrae with laser and chemical peel.	Falta de acesso
Drosner, M. and Vogt, H. J. Xanthelasma palpebrarum: Argonlaser therapy.	Falta de acesso
Ferahbaş, A., Utaş, S. and Ukşal, Ü. Erbium:YAG Laser in xanthelasma palpebrarum treatment.	Falta de acesso
Ferrari, E., Menchini, U., Bandello, F., Malara, C. and Schiavulli, O., 2000. Diode laser treatment of xanthelasma palpebrarum. A pilot study. Investigative Ophthalmology & Visual Science. v. 4, 41, p. 933-933.	Falta de acesso
Friedhofer, H., Ferreira, M. C., Tuma Jr, P. and Bonamichi, G. T. Surgical treatment of xanthelasma associated with blepharoplasty.	Tipo de estudo

Fusade, T., 2011. About the treatment of xanthelasma palpebrarum using a 1,064 Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. <i>Dermatol Surg.</i> v. 3, 37, p. 403-404.	Tipo de tratamento
Goel, K., Sardana, K., Sarkar, R. and Garg, V. K., 2011. A comparative study: 30% trichloroacetic acid versus ultrapulse CO2 laser in treatment of xanthelasma palpebrarum. <i>Journal of the American Academy of Dermatology.</i> v. 2, 64, p. 170.	Falta de acesso
Gosepath, K. and Mann, W., 1995. The flashlamp-excited dye-laser in the treatment of benign superficial vascular cutaneous lesions. <i>Laryngo-Rhino-Otologie.</i> v. 8, 74, p. 500-503.	Caracteres não-romanos
Greijmans, E., Luiting-Welkenhuyzen, H., Luijks, H. and Bovenschen, H. J., 2016. Continuous Wave Potassium Titanyl Phosphate Laser Treatment is Safe and Effective for Xanthelasma Palpebrarum. <i>Dermatol Surg.</i> v. 7, 42, p. 860-866.	Tipo de estudo
Hawk, J. L., 2000. Cryotherapy may be effective for eyelid xanthelasma. <i>Clin. Exp. Dermatol.</i> v. 4, 25, p. 351.	Tipo de estudo
Haygood, L. J., Bennett, J. D. and Brodell, R. T., 1998. Treatment of xanthelasma palpebrarum with bichloroacetic acid. <i>Dermatol. Surg.</i> v. p, 24, p. 1027-1031.	Tipo de estudo
Hintschich, C. Argon laser coagulation of xanthelasmas.	Falta de acesso
Hisatomi, C., 1966. Surgery for xanthoma of the eyelid. <i>Ganka.</i> v. 2, 8, p. 162-164.	Tipo de lesão
Hosokawa, K., Susuki, T., Kikui, T. A. and Tahara, S., 1987. Treatment of large xanthomas by the use of blepharoplasty island musculocutaneous flaps. <i>Ann Plast Surg.</i> v. 3, 18, p. 238-240.	Tipo de estudo
Jean Palmer, A. and Blacket, R. Regression of xanthomata of the eyelids with modified fat diet.	Tipo de tratamento
Jeong, S. Y., Shin, J. B., Seo, S. H., Son, S. W. and Kim, I. H. The effectiveness and safety of local bichloroacetic acid in the treatment of xanthelasma palpebrarum.	Tipo de lesão
Kaliyadan, F. and Dharmaratnam, A., 2010. Q-Switched Nd: YAG in the Treatment of Xanthelasma Palpebrarum. <i>J Cutan Aesthet Surg.</i> v. 2, 3, p. 127-128.	Tipo de estudo
Katz, T. M., Goldberg, L. H. and Friedman, P. M., 2009. Fractional Photothermolysis A New Therapeutic Modality for Xanthelasma. <i>Archives of Dermatology.</i> v. 10, 1091-1094.	Tipo de estudo
Kaya, T. I. and Guvenc, U., 2018. A simple xanthelasma palpebrarum treatment: Scissor excision. <i>Turkderm-Turkish Archives of Dermatology and Venerology.</i> v. 4, 148-149.	Tipo de estudo
Kazlouskaya, V., Blochin, E., Krulig, E., Fong, D. and Elston, D., 2015. Periorbital indurated lesions in a 67-year-old female patient. <i>Int J Dermatol.</i> v. 2, 54, p. 143-145.	Tipo de estudo
Kim, J., Kim, Y. J., Lim, H. and Lee, S. I., 2012. Bilateral circular xanthelasma palpebrarum. <i>Arch Plast Surg.</i> v. 4, p. 435-437.	Tipo de estudo

Kruk-Jeromin, J., Jedrzejczak, M. and Antoszewski, B. Eyelid xanthelasma treated with surgical excision - Evaluation of long-term results.	Tipo de lesão
Labandeira, J., Vázquez-Osorio, I., Figueroa-Silva, O., Pereiro, M., Jr. and Toribio, J., 2015. Tolerability and effectiveness of liquid nitrogen spray cryotherapy with very short freeze times in the treatment of xanthelasma palpebrarum. <i>Dermatol Ther.</i> v. 6. 28, p. 346-350.	Tipo de estudo
Lee, G. S., Hann, S. K., Cho, M. Y. And Jin, S. H., 2009. TREATMENT OF XANTHELASMA PALPEBRARUM WITH 1450 nm DIODE LASER IN ASIAN SKIN. <i>Lasers in Surgery and Medicine.</i> p. 41-41.	Tipo de lesão
Lee, H. and Cho, S., 2020. Dyslipidemia may not be clinically relevant in treating xanthelasma palpebrarum: A retrospective pilot study. <i>Dermatol Ther.</i> p. 13589.	Tipo de estudo
Lee, H. Y., Jin, U. S., Minn, K. W. and Park, Y. O., 2013. Outcomes of surgical management of xanthelasma palpebrarum. <i>Arch Plast Surg.</i> v. 4, 40, p. 380-386.	Tipo de estudo
Lee, S. M. and Lew, H., 2018. Clinical Characteristics of Xanthelasma Palpebrarum and Clinical Effects of Upper Blepharoplasty with Local Flap Technique. <i>Journal of the Korean Ophthalmological Society.</i> v. 9, 59, p. 803-809.	Caracteres não-romanos
Levy, J. L. and Trelles, M. A., 2003. New operative technique for treatment of xanthelasma palpebrarum: laser-inverted resurfacing: preliminary report. <i>Ann Plast Surg.</i> v. 4, 50, p. 339-343.	Tipo de estudo
Li, D., Lin, S. B. and Cheng, B., 2019. CO(2) Laser Treatment of Xanthelasma Palpebrarum in Skin Types III-IV: Efficacy and Complications After 9-Month Follow-Up. <i>Photobiomodul Photomed Laser Surg.</i> v. 4, 37, p. 244-247.	Tipo de estudo
Lieb, W. E., Klink, T. and Munnich, S., 2000. Erbium-YAG and CO2 lasers in eyelid surgery. <i>Ophthalmologe.</i> v. 12, 97, p. 835-841	Caracteres não-romanos
Lieb, W. E., Klink, T. and Münnich, S., 2000. CO2 and erbium YAG laser in eyelid surgery. A comparison. <i>Ophthalmologe.</i> v. 12, 97, p. 835-841.	Caracteres não-romanos
Lomholt, S. Treatment of xanthelasma palpebrale with concentrated carbon arc light (finsen).	Tipo de estudo
Lussier, M. and Grenier, M. Treatment of palpebral xanthelasma by chemical methods.	Falta de acesso
Mannino, G., Papale, A., De Bella, F., Mollo, R., Morgia, P. and Gabrieli, C. B., 2001. Use of Erbium:YAG laser in the treatment of palpebral xanthelasmas. <i>Ophthalmic Surg Lasers.</i> v. 2, 32, p. 129-133.	Falta de acesso
Mason, B. and Perry, C. B. Effect of Clofibrate and Androsterone on Hypercholesterolaemic Xanthomatosis.	Tipo de tratamento
Mendelson, B. C. and Masson, J. K., 1976. Xanthelasma: follow-up on results after surgical excision. <i>Plast Reconstr Surg.</i> v. 5, 58, p. 535-538.	Tipo de estudo

Miyagawa, F., Fukumoto, T., Kobayashi, N. and Asada, H. Successful treatment of diffuse normolipemic plane xanthoma with probucol.	Tipo de estudo
Moon, Y. J., Yun, S. K., Kim, H. U. and Ihm, C. W. The use of CO2 laser for the treatment of xanthelasma palpebrarum in Korea.	Caracteres não-romanos
Moro, F., 1972. Eyelid xanthomas. Bull Mem Soc Fr Ophtalmol. v. 0, 85, p. 453-469.	Falta de acesso
Or, L., Eviatar, J. A., Massry, G. G., Bernardini, F. P. and Hartstein, M. E., 2017. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. v. 4, 33, p. 244-247.	Tipo de estudo
Osaki, T. H. and Osaki, M. H., 2019. Management of Diffuse Xanthelasma Palpebrarum Using Trichloroacetic Acid Application to Reduce Lesions Followed by Surgical Excision. Aesthet Surg J. v. 1, 39, p. 6-8.	Tipo de estudo
Park, H. S., Kim, M. G., Kim, W. S. and Lee, E. S., 2005. Bilateral xanthelasma palpebrarum on both eyelids in a 9-year-old boy. Journal of the American Academy of Dermatology. v. 3, 53, p. 153-153.	População
Park, J. H., Ryu, S. I. and Kim, I. H., 2020. J Cosmet Laser Ther. v.3, 22, p. 141-145.	Tipo de estudo
Parkes, M. L. and Waller, T. S., 1984. Xanthelasma palpebrarum. Laryngoscope. V.9, 94, p. 1238-1240.	Tipo de tratamento
Pathania, V. and Chatterjee, M., 2015. Ultrapulse carbon dioxide laser ablation of xanthelasma palpebrarum: a case series. J Cutan Aesthet Surg. v.1, 8, p. 46-49.	Tipo de estudo
Pedace, F. J. and Winkelmann, R. K., 1965. Xanthelasma palpebrarum. Jama. 193, p. 893-894.	Tipo de tratamento
Pereira, F. J., Cruz, Aave, Neto, H. P. G. and Ludvig, C. C., 2008. Extensive xanthelasma - a surgical: case report. Arquivos Brasileiros De Oftalmologia. v.4, 71, p. 592-594.	Tipo de estudo
Polat, M., 2014. Orange rings at the periorbital área. Int J Dermatol. v.11, 53, p. 533.	Tipo de estudo
Portela, P. S., da Cruz Oliveira, F. J. and Ferreira, D. F. Surgical treatment of xanthelasma using blepharoplasty.	Tipo de estudo
Putterman, A. M., 1977. Semicircular skin flap in reconstruction of nonmarginal eyelid skin defects. Am J Ophthalmol. v.5, 84, p. 708-710.	Tipo de estudo
Radó, G. Observation after CO2 laser treatment of Xanthelasmas.	Caracteres não-romanos
Riedel, F., Windberger, J., Stein, E. and Hörmann, K., 1998. Treatment of peri-ocular skin lesions with the erbium:YAG laser. Ophthalmologie. v.11, 95, p. 771-775.	Caracteres não-romanos
Roberts, T. L., 3rd, Weinstein, C., Alexandrides, J. K. and Yokoo, K. M., 1997. Aesthetic CO(2) laser surgery: evaluation of 907 patients. Aesthet Surg J. v.5, p. 293-303.	Tipo de lesão
Roh, H. J., Ryu, D. J., Jung, J. Y., Lee, J. H. and Lee, S. H., 2010. Treatment of xanthelasma palpebrarum by fractional carbon dioxide laser. Journal of the American Academy of Dermatology. v.3, 62, p. 149.	Falta de acesso

Ros, M. L., 2020. Clinical Images: Periorbital xanthelasmas, bilateral retroorbital masses, and bone and retroperitoneal infiltration. <i>Arthritis & Rheumatology</i> . V.8, 72, p. 1288-1288.	Tipo de tratamento
Rothman, S., 1947. Xanthomatous biliary cirrhosis with flat xanthomas of eyelids. <i>Archives of Dermatology and Syphilology</i> . V.4, 55, p. 556.	Falta de acesso
Rubins, S., Ritina, I., Jakus, J. and Rubins, A., 2020. Plasma sublimation for the treatment of xanthelasma palpebrarum. <i>Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat</i> . v.2, 29, p. 55-57.	Tipo de estudo
Rydborg, M., 1964. Treatment of xanthelasma palpebrae with light. <i>Acta Ophthalmologica</i> . V.2, 42, p. 541.	Tipo de estudo
Schönermark, M. P. and Raulin, C., 1966. Treatment of xanthelasma palpebrarum with the pulsed dye laser. <i>Lasers Surg Med</i> . v.3, 19, p. 336-339.	Tipo de estudo
Scott, O. L. S., 1970. Xanthelasma palpebrarum. <i>Practitioner</i> . v.1223, 204, p. 742.	Falta de acesso
Shi, H., Zhang, M. and Zhu, J. The effectiveness of treatment of Xanthelasma Palpebrarum with ultrapulsed CO 2 laser.	Falta de acesso
Shields, C. L., Mashayekhi, A., Shields, J. A. and Racciato, P., 2005. Disappearance of eyelid xanthelasma following oral simvastatin (Zocor). <i>Br J Ophthalmol</i> . v.5, p. 639-640.	Tipo de estudo
Sonthalia, S., Arora, R. and Sarkar, R., 2014. Successful cosmetic ablation of xanthelasma palpebrarum with low-voltage radiofrequency: back to the basics. <i>Dermatol Surg</i> . v.12, 40, p. 1443-1444.	Tipo de estudo
Stalenhoef, A. F., Cruysberg, J. R. and Stuyt, P. M., 1996. Xanthelasma palpebrarum. <i>Ned Tijdschr Geneesk</i> . v.26, p. 1377-8.	Falta de acesso
Szturz, P., Adam, Z., Rehák, Z. and Koukalová, R., 2014. Xanthelasma palpebrarum responding to interleukin-1 blockade. <i>Intern Med J</i> . v.6, p. 617-8.	Tipo de estudo
Thajudheen, C. P., Jyothy, K. and Arul, P., 2019. Treatment of Xanthelasma Palpebrarum using Pulsed Dye Laser: Original Report on 14 Cases. <i>J Cutan Aesthet Surg</i> . v. 3, 12, p. 193-195.	Tipo de estudo
Then, S. Y. and Malhotra, R., 2008. Superiorly hinged blepharoplasty flap for reconstruction of medial upper eyelid defects following excision of xanthelasma palpebrum. <i>Clin Exp Ophthalmol</i> . v.5, 138, p. 410-414.	Tipo de estudo
Tuan, H., Liu, D. and Zhao, Y., 2018. A comparison of the efficacy and safety of fractional CO2 laser and fractional Er:YAG laser for the treatment of xanthelasma palpebrarum: A randomized split-face controlled trial. <i>Journal of Investigative Dermatology</i> . v.5, p. 79.	Tipo de tratamento
Waldeyer. Xanthelasma palpebrarum.	Caracteres não-romanos
Wang, X. L., Suo, W., Jiang, T. Y., He, Q. H. and Xiao, H. Y. Successful eradication of xanthelasma palpebrarum using XL-radiofrequency ablation skin apparatus.	Caracteres não-romanos

Weber, F. P. Xanthelasma palpebrarum, gallstones, and ateroma.	Tipo de tratamento
Weber, F. P., 1931. Extreme Xanthelasma Palpebrarum. Proc R Soc Med. v.6, 24, p. 677-678.	Tipo de estudo
Whang, K. U., Lee, H. E., Sim, J. H., Oh, S. J., Lee, S. Y., Kim, Y. S. and Park, Y. L., 2013. Rare presentation of xanthelasma palpebrarum developed with Koebner phenomenon. Journal of the American Academy of Dermatology. v.4, 68, p.165.	Tipo de estudo
Wolff, E., 1951. Xanthelasma palpebrarum - a tumour of sebaceous glands. British Journal of Dermatology. 63, p. 296-302.	Tipo de tratamento
Wollina, U., 2019. Bilateral Periorbital Ecchymosis Following Ablative Laser Removal of Xanthelasma Palpebrarum. Acta Dermatovenerol Croat. v.2, 27, p. 107-110.	Tipo de estudo
Yang, Y., Sun, J., Xiong, L. and Li, Q., 2013. Treatment of xanthelasma palpebrarum by upper eyelid skin flap incorporating blepharoplasty. Aesthetic Plast Surg. v.7, 37, p. 882-6.	Tipo de lesão
Zeng, L., Chen, J., Cen, Y., Lei, L., Qin, X., Wang, Y. and Zeng, C., 2016. Combined three operations for one stage defects repair after resection of large xanthelasma palpebrarum with epicanthus. v. 9, p. 1130-1133.	Caracteres não-romanos
Zhao, Y., Wen, C. M., Zhou, N. N., Feng, Q. and Tu, P., 2015. 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser is an effective and safe approach to treat xanthelasma palpebrarum in Asian population. J Eur Acad Dermatol Venereol. v. 11, 29, p. 2263-2265.	Falta de acesso

**APÊNDICE 04 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA POR COCHRANE
COLLABORATION DOS ECR**

Autor, ano	Processo de randomização	Desvios da intervenção pretendida	Dados de resultados perdidos	Medição dos resultados	Seleção dos resultados relatados	Viés geral
ABDELKADER, 2015	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	INCERTO
ESMAT, 2014	BAIXO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	INCERTO
GUNGOR, 2014	INCERTO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	INCERTO	INCERTO
HAQUE, 2006	INCERTO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	INCERTO	INCERTO
KARSAI, 2009	INCERTO	BAIXO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	INCERTO
LIN, 2019	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	INCERTO
REDDY, 2016	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	INCERTO
TAHIR, 2017	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	INCERTO
BALEVI, 2016	INCERTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	INCERTO	INCERTO

FONTE: O Autor (2021).

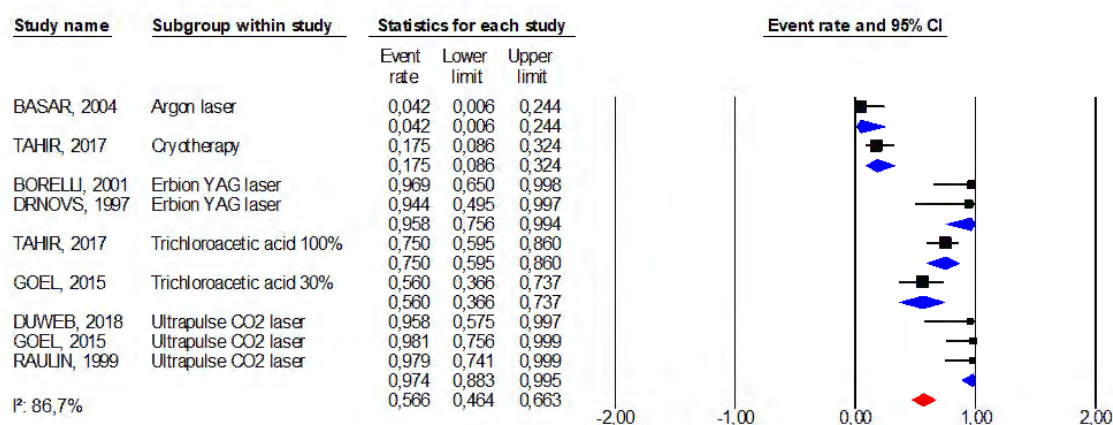
APÊNDICE 05 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA POR COCHRANE COLLABORATION DOS ECNR

Autor, ano	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Viés geral
AL-KADY, 2020	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO
BASAR, 2004	MODERADO	SEM INFORMAÇÃO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	SÉRIO
BORELLI, 2001	SEM INFORMAÇÃO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	SEM INFORMAÇÃO	SÉRIO
CORRADINO, 2015	MODERADO	BAIXO	MODERADO	MODERADO	BAIXO	MODERADO	SEM INFORMAÇÃO	CRÍTICO
DINCER, 2010	MODERADO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	SÉRIO
DRNOVS, 1997	MODERADO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	SEM INFORMAÇÃO	MODERADO	SÉRIO
DUWEB, 2018	MODERADO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	SÉRIO
FUSADE, 2008	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	SÉRIO
GOEL, 2015	MODERADO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	SÉRIO
HINTSCHICH, 1995	MODERADO	BAIXO	MODERADO	MODERADO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	CRÍTICO
KARSAI, 2010	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	MODERADO
KOSE, 2013	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	SÉRIO
LANDTHALER, 1984	SEM INFORMAÇÃO	SEM INFORMAÇÃO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	SEM INFORMAÇÃO	MODERADO	SÉRIO
MOURAD, 2015	MODERADO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	SEM INFORMAÇÃO	BAIXO	SÉRIO
NAHAS, 2009	MODERADO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	SÉRIO
PARK, 2011	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	SÉRIO
RAULIN, 1999	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	SEM INFORMAÇÃO	BAIXO	MODERADO
REN, 2018	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	SEM INFORMAÇÃO	BAIXO	MODERADO
SCARANO, 2012	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	SÉRIO
ULLMANN, 1993	MODERADO	MODERADO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	SEM INFORMAÇÃO	BAIXO	SÉRIO
WANG, 2016	BAIXO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	SÉRIO
YANG, 2013	BAIXO	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	SEM INFORMAÇÃO	BAIXO	MODERADO
SINGH, 2020	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	MODERADO

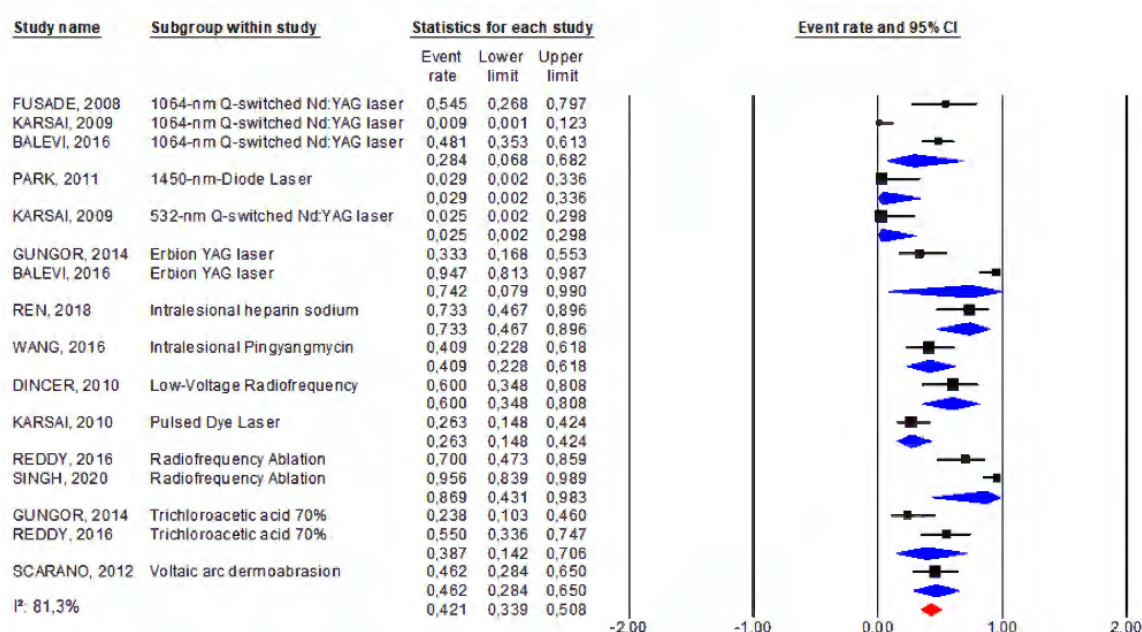
FONTE: O Autor (2021). NOTA: (D1) – Risco de viés devido a confusão; (D2) – Risco de viés na seleção dos participantes do estudo; (D3) - Risco de viés na classificação das intervenções; (D4) – Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (D5) – Risco de parcialidade devido à falta de dados; (D6) – Risco de viés na medição dos resultados; (D6) – Risco de viés na seleção do resultado relatado;

APÊNDICE 06 – ANÁLISES DE SUBGRUPO DOS DESFECHOS DE EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS PARA XP

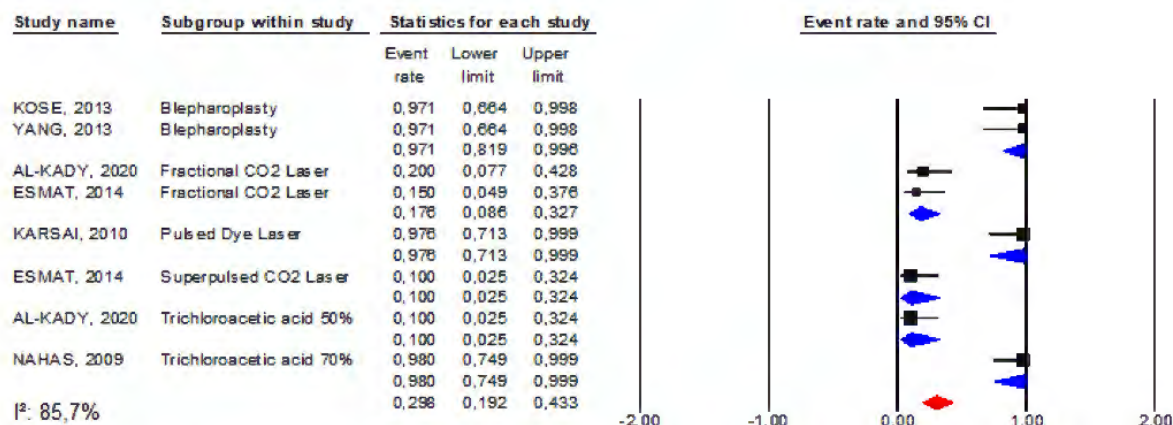
Análise de subgrupo do desfecho CR (completa remoção)



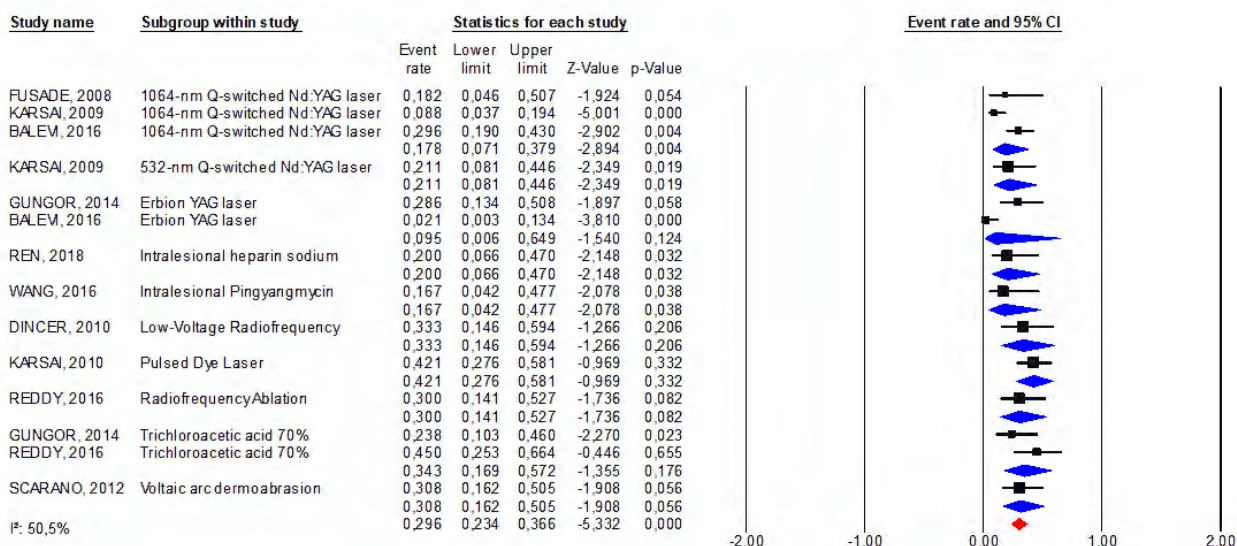
Análise de subgrupo do desfecho de Clearance > 75%



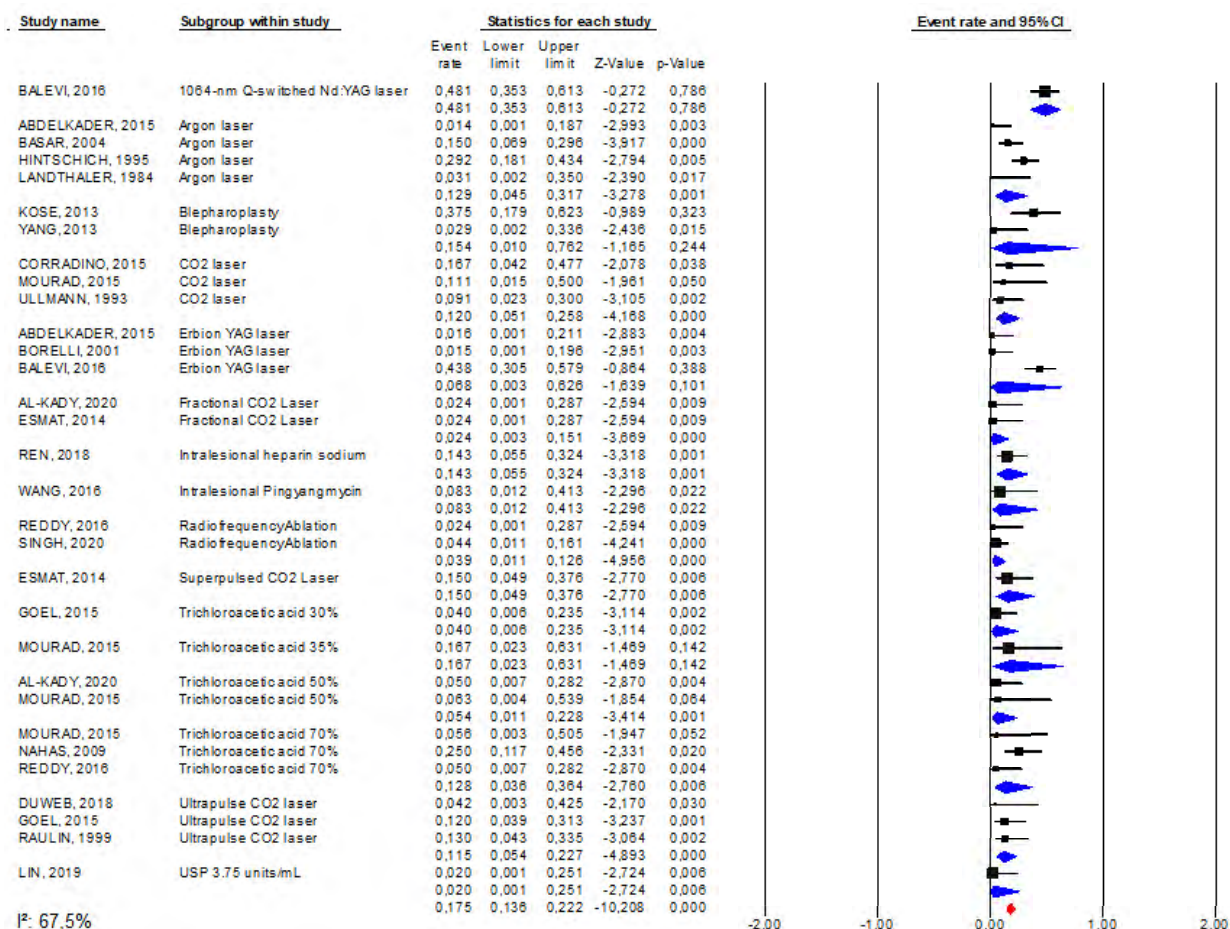
Análise de subgrupo do desfecho de satisfação do paciente



Análise de subgrupo do desfecho de Clearance 50-75%

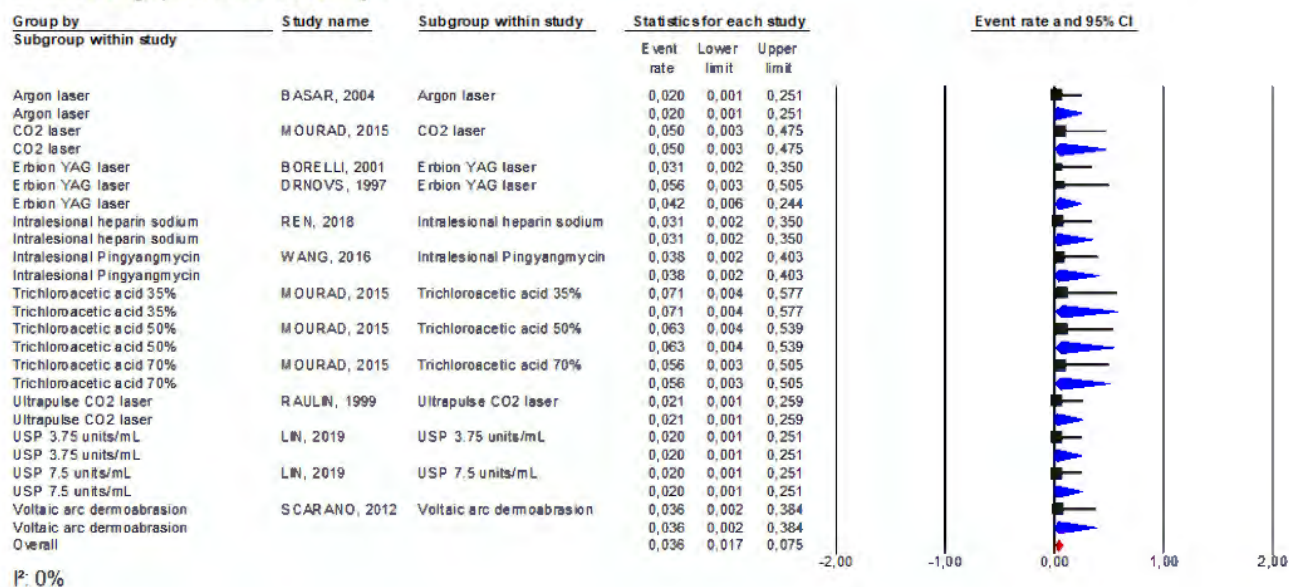


Análise de subgrupo do desfecho de recorrência

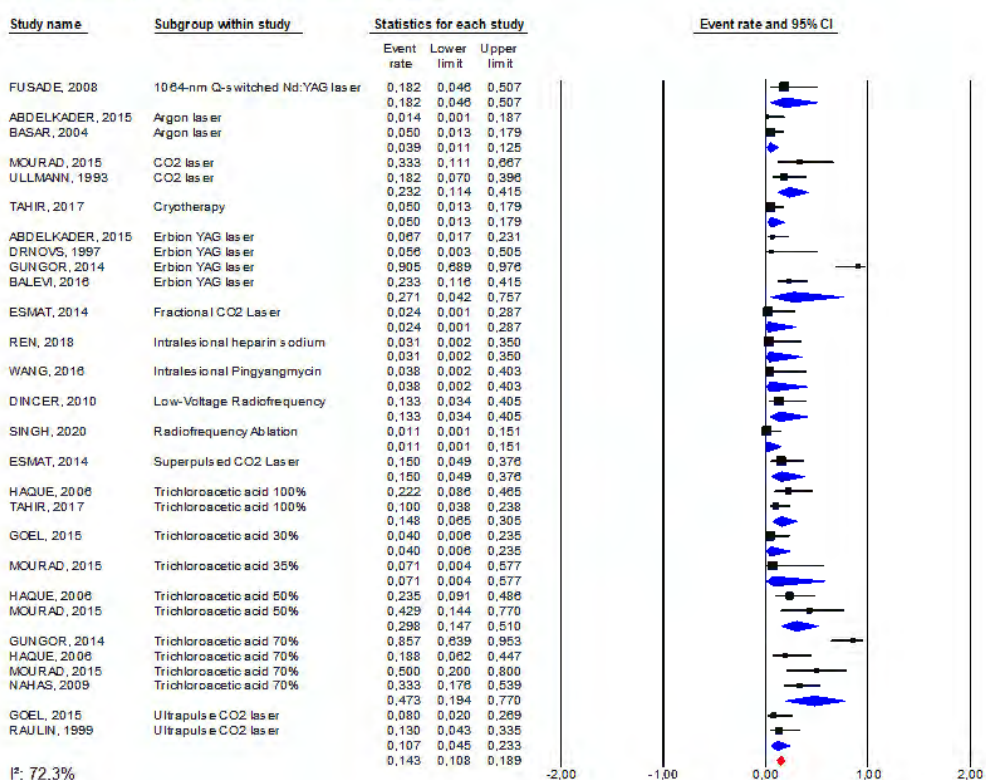


APÊNDICE 07 – ANÁLISES DE SUBGRUPO DOS DESFECHOS DE SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS PARA XP

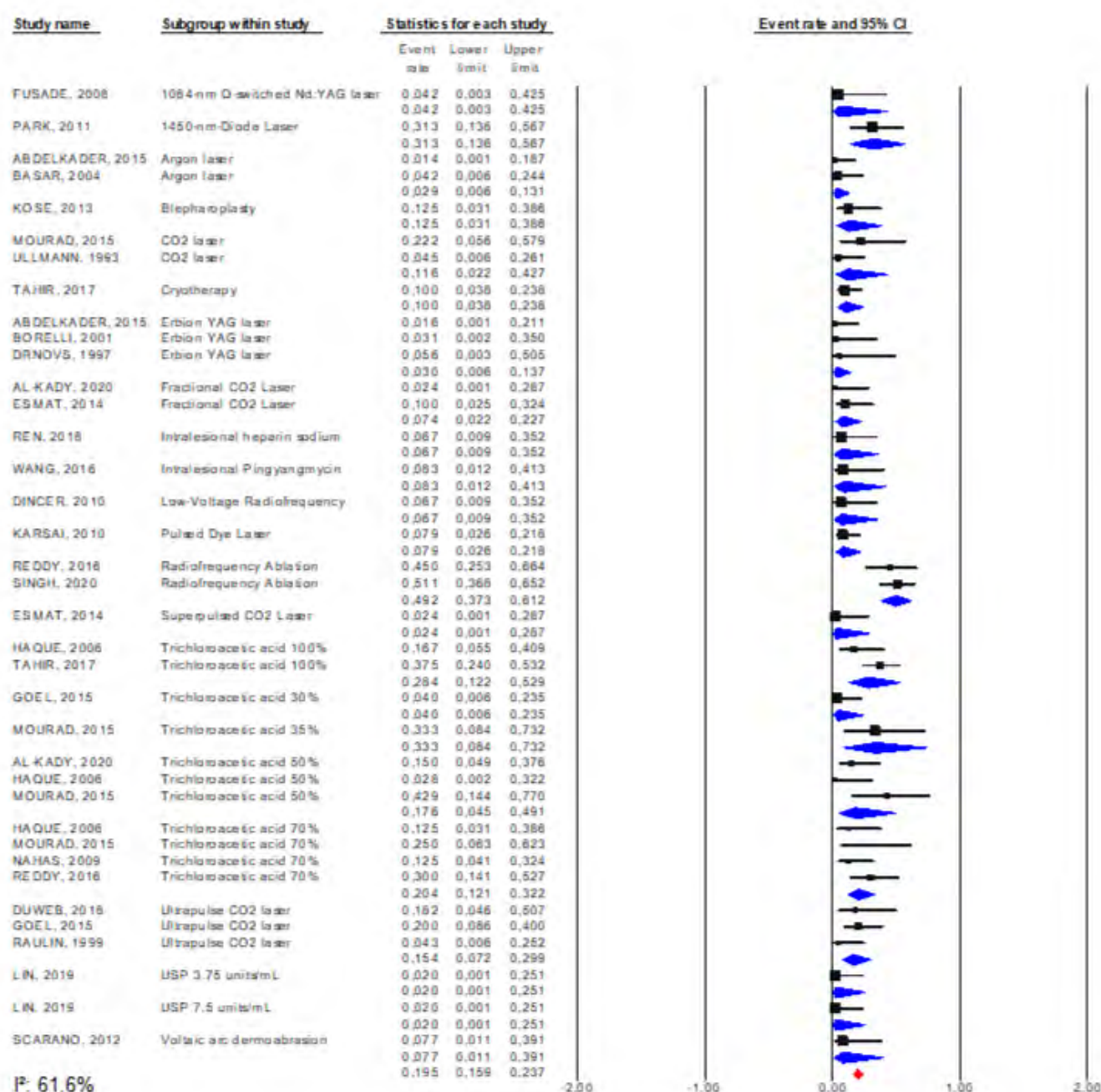
Análise de subgrupo do desfecho de infecção



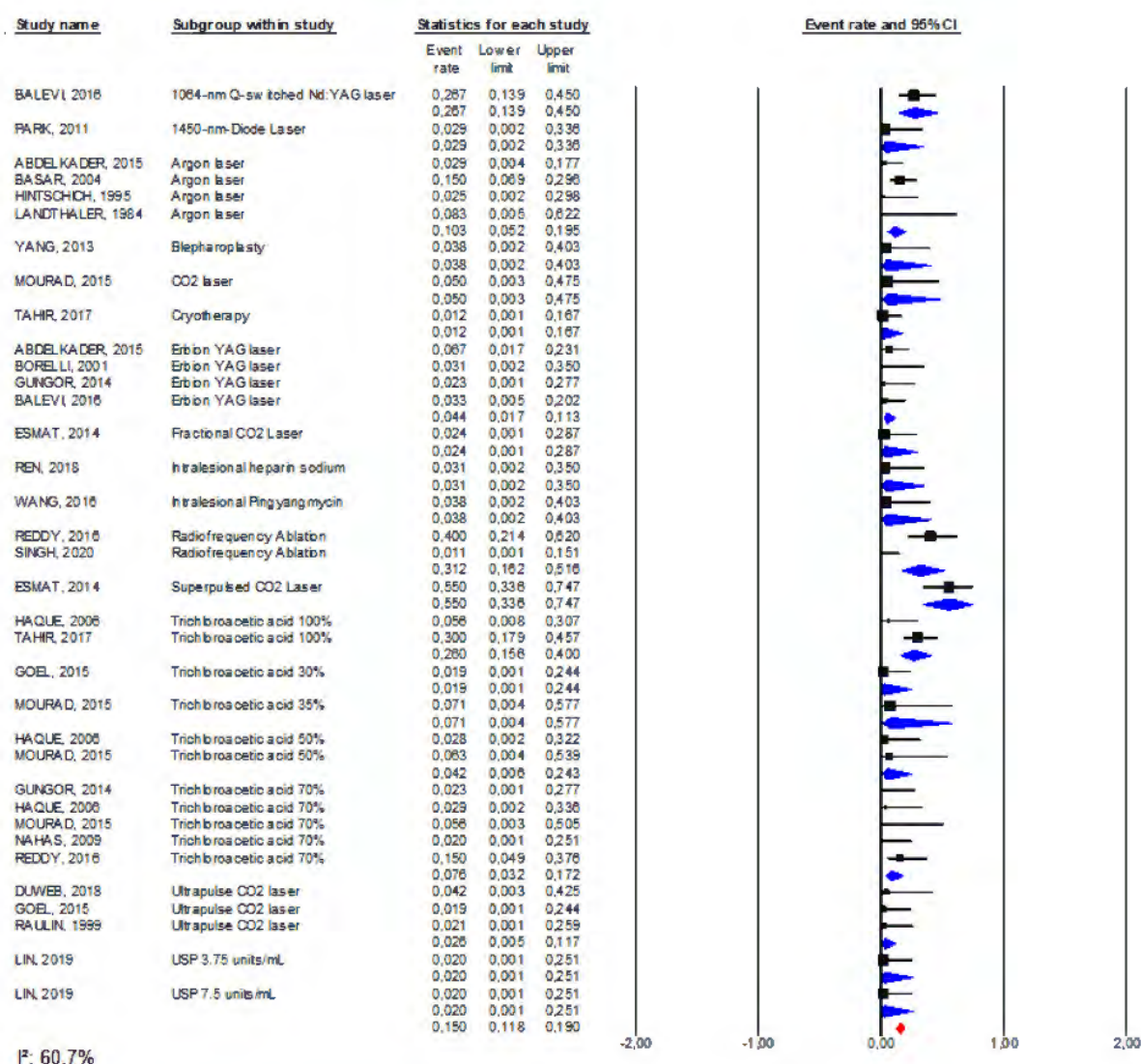
Análise de subgrupo do desfecho de hipopigmentação



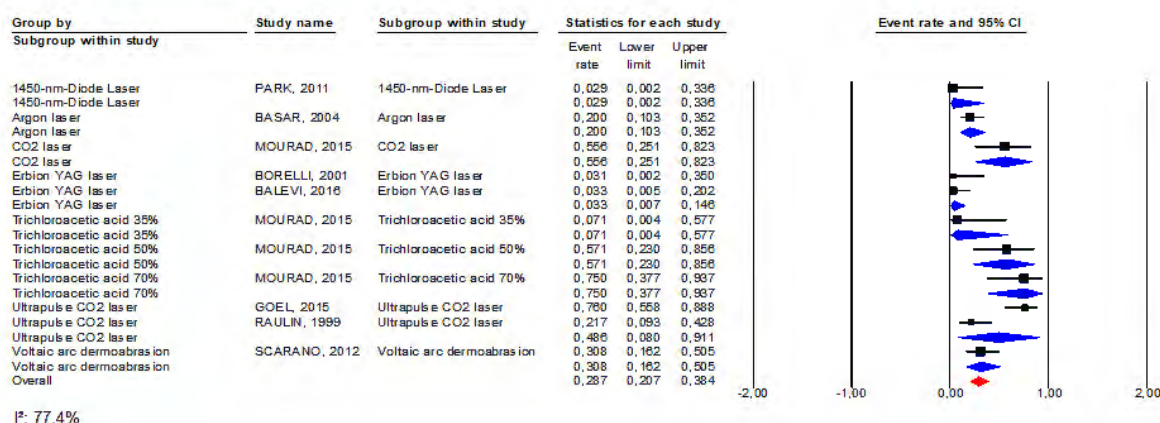
Análise de subgrupo do desfecho de hiperpigmentação



Análise de subgrupo do desfecho de cicatriz



Análise de subgrupo do desfecho de eritema



ANEXO 1 - ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA - DLQI-BRA

ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA - DLQI-BRA

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 bastante	1 um pouco	0 nada
------------	------------	--------

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/em relevância
-------------------	------------	------------	----------------------

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/em relevância
-------------------	------------	------------	----------------------

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/em relevância
-------------------	------------	------------	----------------------

Data

Assinatura e Carimbo do Médico